



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**RECEPTORES EXPRESADOS EN LA MEMBRANA DE CÉLULAS DEL
LINAJE OLIGODENDROGLIAL**

MONOGRAFÍA

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

Lic. CINDY LUCERO GARCÍA GARCÍA

TUTORES:

DR. ROGELIO ARELLANO OSTOA
DRA. TERESA EDITH GARAY ROJAS

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

COMITÉ TUTORAL:

DR. DANIEL REYES HARO
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

DR. DAVID E. GARCÍA DÍAZ
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

MÉXICO, JULIO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Jurado certificamos que la monografía elaborada por: Cindy Lucero García García, cuyo título es: "Receptores expresados en la membrana de células del linaje oligodendroglial" se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Miembro del Jurado	Firma	
Dr. Mauricio Díaz Muñoz	Presidente
Dr. Rogelio Arellano Ostoa (Tutor)	Secretario
Dr. Carlos Saldaña Gutiérrez	Vocal
Dr. Daniel Reyes Haro	Suplente
Dra. Rocío B. Anguiano Serrano	Suplente

Aprobado por el Comité Académico

Dr. José Gerardo Rojas Piloni
Coordinador Del Programa De Posgrado En Ciencias (Neurobiología)

RESUMEN

La presente monografía trata sobre los receptores de membrana expresados en las células del linaje oligodendroglial. Primero se hace una introducción a las células que constituyen este linaje y su función en el sistema nervioso. Posteriormente se habla de los distintos tipos de receptores implicados en la comunicación celular. Finalmente se reportan los resultados obtenidos tras realizar una revisión bibliográfica en tres bases de datos: PubMed, Scopus, y Web Of Science. Para la revisión bibliográfica se siguió la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Con esta metodología se recopilaron un total de 5,315 artículos hasta septiembre de 2019. Se incluyeron 363 artículos únicos tras remover los artículos no relevantes para este tema. El 68% de los artículos recopilados contienen información sobre los receptores a neurotransmisores (~40%), factores de crecimiento (~20%) y quimiocinas (~8%). Los receptores a neurotransmisores, como el glutamato y el GABA, desempeñan un papel crucial en la regulación del calcio intracelular y la modulación de funciones como la migración y proliferación de los oligodendrocitos. Los receptores a factores de crecimiento, como los receptores tirosina-cinasa, están involucrados en procesos de desarrollo, supervivencia y mielinización. Los receptores a quimiocinas, especialmente los CXCRs, también desempeñan un papel relevante en la migración y remielinización. En general, esta revisión resalta la importancia de comprender los receptores presentes en los oligodendrocitos y los procesos fisiológicos que regulan. Al avanzar en nuestra comprensión de estos receptores, se abre el camino para futuras investigaciones y posibles terapias dirigidas a los oligodendrocitos en enfermedades del sistema nervioso.

SUMMARY

This work deals with membrane receptors expressed in cells of the oligodendroglial lineage. First, an introduction is made to the cells that constitute this lineage and their function in the nervous system. Subsequently, the different types of receptors involved in cell communication are discussed. Finally, the results obtained after conducting a bibliographic review in three databases are reported: PubMed, Scopus, and Web Of Science. For the bibliographic review, the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) methodology was followed. With this methodology, a total of 5,315 articles were collected up to September 2019. 363 unique articles were included after removing articles not relevant to this topic. 68% of the articles collected contain information on neurotransmitter receptors (~40%), growth factors (~20%) and chemokines (~8%). Receptors for neurotransmitters, such as glutamate and GABA, play a crucial role in the regulation of intracellular calcium and the modulation of functions such as migration and proliferation of oligodendrocytes. Growth factor receptors, such as receptor tyrosine kinases, are involved in processes of development, survival, and myelination. Chemokine receptors, especially CXCRs, also play an important role in migration and remyelination. Overall, this review highlights the importance of understanding the receptors present on oligodendrocytes and the physiological processes they regulate. Advancing our understanding of these receptors opens the way for future research and possible therapies targeting oligodendrocytes in diseases of the nervous system.

AGRADECIMIENTOS

El tema de la presente monografía está relacionado con el trabajo de investigación que se realizó durante la maestría en el laboratorio de Neurofisiología Celular, por lo que agradezco al Dr. Arellano por haberme recibido en el laboratorio, por sus enseñanzas y su paciencia, por siempre tener la puerta abierta para guiarnos y escucharnos. Agradezco a la Dra. Edith por su apoyo en todos los ámbitos, siempre la voy a admirar.

Agradezco al Instituto de Neurobiología por abrirme las puertas y prepararme en una de las mejores maestrías del país, por poner a mi alcance la tecnología y el intelecto que se alberga en sus instalaciones. A la M.C. Leonor Casanova y a la Dra. Nuri Aranda por su invaluable apoyo en los trámites académicos y administrativos; a la Dra. Maricela Luna por impulsar a toda la generación a lograr nuestras metas. Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo que recibí con el número de becario 858975, sin ello jamás hubiera sido posible realizar este proyecto.

Agradezco al Dr. Daniel y al Dr. David por su tiempo y apoyo para que concluyese este proyecto; y a los miembros del Jurado: Dr. Mauricio, Dr. Saldaña y Dra. Anguiano.

Agradezco todo el apoyo y buena disposición del Lic. Felipe en el laboratorio; de MVZ. Martín y de la Dra. Alejandra de la Unidad de Bioterio; a la Ing. Nydia de la unidad de microscopía y a la Lic. Ma. Lourdes de la Unidad de Videoconferencia (q.e.p.d.); al Ing. Ramón y al resto de integrantes de la Unidad de Cómputo.

También agradezco a mis amigos en el laboratorio: Pablito, Abraham, Marco, Fidel, Juan Pablo y Samuel; gracias por tanto apoyo, enseñanzas y buenos momentos. Agradezco a mis amigas Antonia, Dey, Ana A., Dulce, Sol, Criz, Diana y Kari por que fueron muy importantes sus consejos, los buenos y malos ratos que pasamos juntas y por las múltiples veces que me alimentaron y procuraron. Soy feliz de haber compartido el camino con todos mis compañeros de generación, en especial con las señoritas Ana H., Miriam y Marisol; y los caballeros Jonathan, Santiago, Omar, Alfonso, Jalil, Temo, Martin, Fer y Fher. Gracias por las memorias que ahora están guardadas en mis circuitos cerebrales y que evocaré de vez en cuando para reír un rato.

ÍNDICE	página
Resumen	ii
Summary	iii
Agradecimientos	iv
1. Introducción	1
2. Linaje oligodendroglial	3
2.1. Células Precursoras de Oligodendrocitos (OPCs)	3
2.1.1. Primeras descripciones de las OPCs en el SNC	5
2.1.2. Origen embrionario y destino de las OPCs	5
2.2. Marcadores del linaje oligodendroglial	7
2.3. Oligodendrocitos y mielina	10
2.3.1. Mielinización	11
2.3.1.1. Remodelado de la mielina	15
2.3.1.2. Remielinización	16
3. Breves conclusiones	17
4. Comunicación celular	18
5. Tipos de receptores	19
5.1. Receptores acoplados a proteínas G (GPCRs)	20
5.2. Canales iónicos dependientes de ligando (LGICs)	21
5.3. Receptores ligados a enzimas	25
6. Metodología de obtención y selección de artículos para la revisión	29
7. Receptores expresados en el linaje oligodendroglial	35
7.1. Receptores a neurotransmisores	35
7.1.1. Receptores a glutamato	36
7.1.1.1. Receptores a glutamato en OPC	36
7.1.1.2. Receptores a glutamato en OL inmaduro	37
7.1.1.3. Receptores a glutamato en OL maduro	38
7.1.2. Receptores a GABA	41
7.1.2.1. Receptores a GABA en el linaje oligodendroglial	41
7.1.3. Receptores a purinas	42
7.1.3.1. Receptores a purinas en el linaje oligodendroglial	43
7.1.4. Otros receptores a neurotransmisores	44
7.2. Receptores a citocinas	45
7.2.1. Receptores a factores de crecimiento	46
7.2.2. Receptores a quimiocinas	49
Discusión y conclusión	52
Referencias	56
Lista de figuras	88
Lista de tablas	88

1. Introducción

El sistema nervioso está compuesto por células neurales y gliales. Las células neurales están involucradas en la transmisión de señales eléctricas, mientras que las células gliales tienen muchas funciones complejas indispensables para el funcionamiento del sistema nervioso (Götz, 2013). Las células gliales presentes en el sistema nervioso central (SNC) incluyen a los astrocitos, la microglía, las células endoteliales y los oligodendrocitos (Ludwig & M Das, 2019). En el sistema nervioso periférico (SNP), las principales células gliales incluyen a las células de Schwann, las células satélite, y a la glía entérica (Rasband, 2016). A grandes rasgos, en el SNC, los astrocitos son importantes componentes de la barrera hematoencefálica; la microglía es parte del sistema inmunológico en el SNC; las células endoteliales son importantes reguladores del líquido cefalorraquídeo; los oligodendrocitos extienden su membrana citoplasmática produciendo la mielina, que incrementa la velocidad de propagación del potencial de acción neural; y finalmente, las células de Schwann tienen una función similar a la de los oligodendrocitos, aunque lo hacen en el SNP (Ludwig & M Das, 2019). En la Figura 1 se muestra el origen de los distintos tipos de células gliales en el SNC. Durante el desarrollo embrionario, es a partir del ectodermo que se originan los astrocitos, las células endoteliales y los oligodendrocitos; mientras que la microglía es la única célula glial que se origina fuera del SNC, a partir del tejido embrionario mesodérmico (Lijuan Zhang et al., 2022). Entre los distintos tipos de células gliales existen subtipos que reflejan distintos grados de especialización. En este trabajo, discutiré las características y funciones de las células del linaje oligodendroglial. Las células del linaje oligodendroglial no solo sintetizan y mantienen la mielina, sino que también proporcionan soporte trófico y metabólico a las neuronas (Philips & Rothstein, 2017). Diversos estudios en los distintos estadios del linaje oligodendroglial han identificado que, conforme las células maduran, expresan de manera diferencial un conjunto de receptores a diversas señales extracelulares, que repercuten en procesos como la migración, la proliferación y la maduración celular (Barateiro et al., 2016). Es de suma importancia identificar las señales a las que las células del linaje oligodendroglial responden. Hasta la fecha, su fisiología sigue sin ser comprendida totalmente, por lo que esta información es importante para el

desarrollo de estrategias terapéuticas en patologías como las enfermedades desmielinizantes. En el presente trabajo se realizó una revisión de la literatura sobre algunos de los principales receptores membranales expresados en el linaje oligodendroglial y su participación en distintos procesos, con lo cual se obtiene un recurso bibliográfico que pueda servir de base en investigaciones en torno a las células oligodendrogliales. Con el fin de poner en contexto la relevancia de los receptores membranales en el linaje oligodendroglial, en este trabajo se describen las características morfológicas y funcionales de las células del linaje oligodendroglial; después se abordan los principios básicos de la comunicación celular para describir posteriormente los receptores membranales reportados en el linaje oligodendroglial.

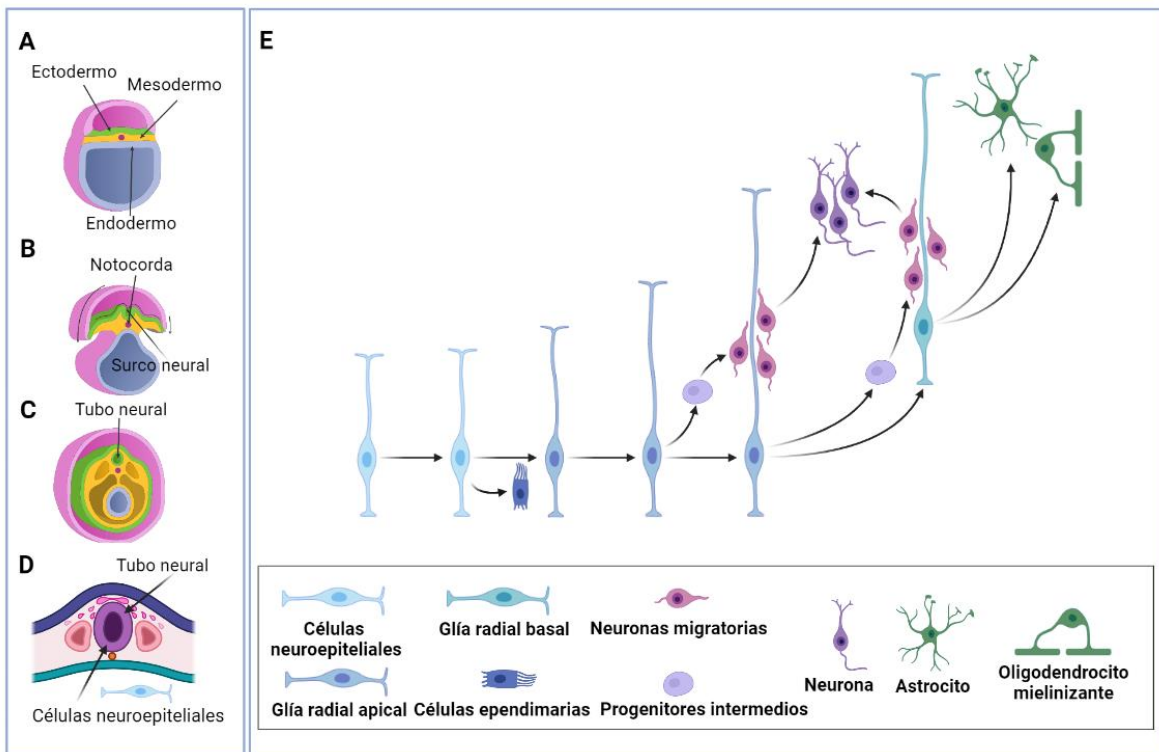


Figura 1 **Origen de las células gliales en el sistema nervioso central.** A medida que el embrión se desarrolla, un área específica del ectodermo (A) se especializa y se transforma en neuroectodermo, sirviendo como precursor del tejido del sistema nervioso. El neuroectodermo comienza a plegarse hacia adentro, dando lugar al surco neural (B). Con la convergencia de los dos lados del surco neural se produce la formación del tubo neural (C). La sección anterior del tubo neural se convierte en el cerebro, mientras que la porción posterior se convierte en la médula espinal. Las células neuroepiteliales forman la pared del tubo neural (D) y generan a las células ependimarias y a las células progenitoras intermedias conocidas como células gliales radiales, que se diferencian en neuronas, astrocitos, y oligodendrocitos (E). Imagen creada con [Biorender](#).

2. Linaje oligodendroglial

Cuando se habla del linaje oligodendroglial, se hace referencia a un conjunto de estadios celulares que en última instancia producen oligodendrocitos mielinizantes (Figura 2).

La sucesión de los estadios celulares del linaje oligodendroglial es el siguiente:

- 1) Células Precursoras de Oligodendrocitos (OPCs)
- 2) Preoligodendrocitos (Pre-OL)
- 3) Oligodendrocitos inmaduros (OL inmaduros)
- 4) Oligodendrocitos mielinizantes (OL mielinizantes)

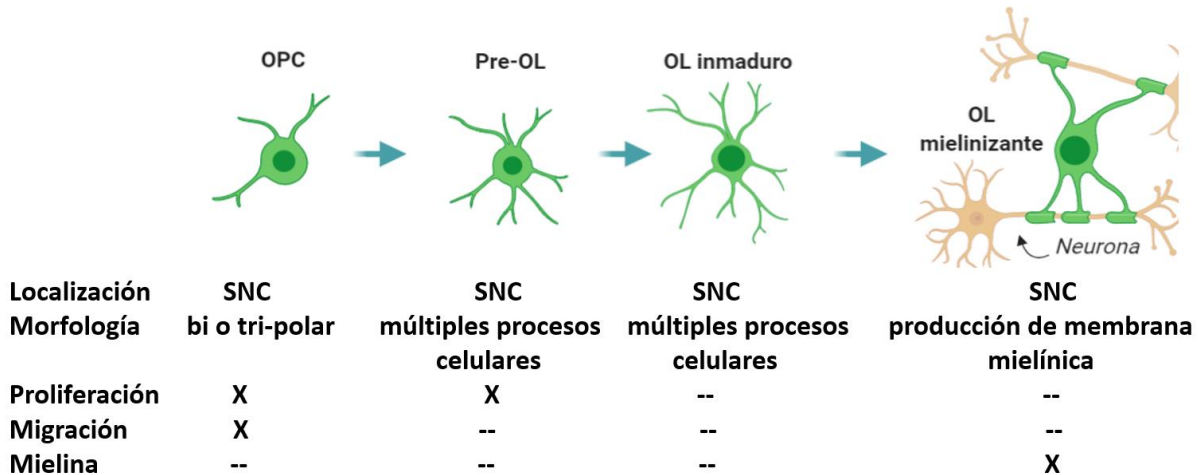


Figura 2 **El linaje oligodendroglial**. El linaje oligodendroglial inicia con la Célula Precursora de Oligodendrocito (OPC), que conforme madura, atraviesa por dos estadios intermedios: Preoligodendrocito (Pre-OL) y Oligodendrocito inmaduro (OL inmaduro), para finalmente convertirse en un Oligodendrocito mielinizante (OL mielinizante). Su morfología se vuelve más compleja conforme maduran las OPCs. Dependiendo del estadio celular, diferentes funciones predominan. Imagen creada con [Biorender](#).

2.1. Células precursoras de oligodendrocitos (OPCs)

Las Células Precursoras de Oligodendrocitos (OPCs) son el primer estadio en el linaje oligodendroglial. A pesar de que constituyen una población abundante, aún no se

reconoce a las OPCs como la cuarta población neuroglial (Peters, 2004). Esto puede deberse a que las OPCs tienen muchas peculiaridades que los volvieron difíciles de definir, como por ejemplo: 1) Las OPCs son células con actividad proliferativa 2) Las OPCs son los únicos progenitores que se distribuyen en todo el SNC (Figura 3) 3) Las OPCs pueden recibir contacto sináptico 4) Las OPCs son las únicas células con calidad de precursor celular que se conservan en la etapa adulta y 5) Las OPCs pueden confundirse con astrocitos debido a su compleja morfología ramificada (Dimou et al., 2008; E. G. Hughes et al., 2013; Nishiyama et al., 2009).

Estas células se denominan también como OP (precursor de oligodendrocito), OPC, glía NG2 positiva (NG2+), polidendrocitos, O-2A, NG2P, y también se les identifica por ser positivos a los antígenos A2B5, PDGFR α y NG2 y Olig2 (Barateiro & Fernandes, 2014). Se acepta que las OPCs son células con la capacidad de madurar hacia OLs mielinizantes durante el desarrollo y madurez del SNC, así como en patologías desmielinizantes.

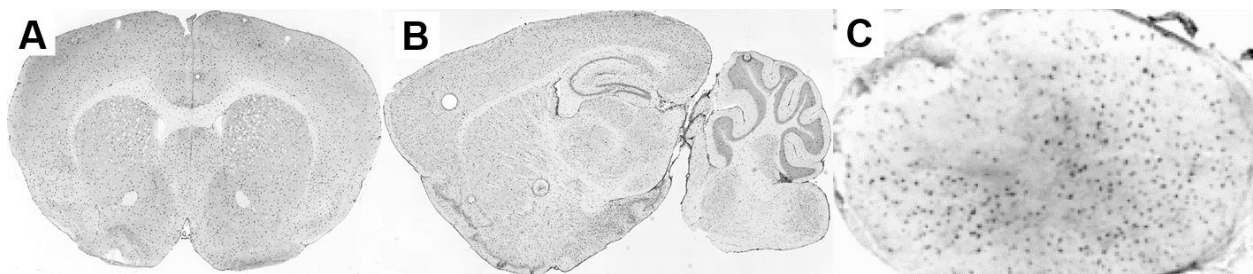


Figura 3 Distribución de OPCs en el SNC. Las imágenes muestran hibridaciones in situ del ARN mensajero (ARNm) del receptor PDGF-R α (*Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha*). Este receptor es presuntamente exclusivo de las OPCs, por lo que su localización indica, de manera indirecta, la presencia de OPCs. Los cortes sagitales (**A**) y coronales (**B**) son de cerebro de ratón macho de 56 días de edad (P56). El corte de la médula espinal (**C**) es de ratones de 9 días de edad (P9). Los puntos oscuros indican presencia del ARNm de interés. Se observa que el ARNm se encuentra ampliamente distribuido por todo el SNC. Las imágenes fueron obtenidas del Atlas de Cerebro de Ratón de Allen (<https://mouse.brain-map.org/> Experimentos: 79354743 y 77280309). La figura C fue obtenida y modificada de (Fruttiger et al., 1999). SNC: Sistema Nervioso Central.

2.1.1. Primeras descripciones de las OPCs en el SNC

Desde los años 60s se señaló la presencia de células con actividad mitótica que podrían corresponder con precursores de oligodendrocitos (Mori & Leblond, 1970; Smart & Leblond, 1961). Las primeras descripciones sucedieron en 1982. Reyners y colaboradores señalaron la existencia de un nuevo tipo celular al que llamaron “beta astrocito”. Estas son las células que hoy día conocemos como células precursoras de oligodendrocitos.

Reyners y colaboradores las nombraron “beta astrocitos” por su parecido con los astrocitos. En su trabajo reconocieron que los “beta astrocitos” son muy abundantes y sugirieron que podrían representar una reserva celular de precursores para la reposición de oligodendrocitos (Reyners et al., 1982). En un trabajo posterior, el grupo encontró (Reyners et al., 1986) que los “beta astrocitos” son el tipo celular con la mayor actividad mitótica en el SNC (sin considerar a los glioblastos) y propusieron que podrían tener una alta capacidad de migración y que, de acuerdo a su evidencia, los “beta astrocitos” eran precursores de oligodendrocitos.

A la fecha, diversos experimentos sugieren que las células precursoras de oligodendrocitos (OPCs) pueden originar tanto oligodendrocitos como astrocitos (Raff et al., 1983). Algunos estudios reportaron que las células positivas a NG2 (típico marcador de OPCs) también expresan GFAP, marcador de astrocitos (Alghamdi & Fern, 2015). Otras investigaciones muestran que, *in vitro*, células positivas a A2B5 pueden originar tanto oligodendrocitos como astrocitos (Raff et al., 1983). Sin embargo, la posible bipotencia de las OPCs continua siendo cuestionada por experimentos que arrojan resultados contradictorios, o que son llevados a cabo en condiciones muy particulares, como los realizados en ratones transgénicos (Nishiyama et al., 2009).

2.1.2. Origen embrionario y destino de las OPCs

Durante el desarrollo embrionario, las células neuroepiteliales que forman la pared del tubo neural (Figura 1) generan a las células endimarias y a las células progenitoras intermedias conocidas como células gliales radiales. Las células gliales radiales son las

que posteriormente se diferenciarán en neuronas, astrocitos, y oligodendrocitos. Las células gliales radiales (también conocidas como células progenitoras neurales (Martínez-Cerdeño & Noctor, 2018)) se diferencian al linaje oligodendroglial por factores externos, en diferentes etapas y desde distintas regiones germinales ventriculares (van Tilborg et al., 2018a). Por ejemplo, la interacción de las células gliales radiales con factores de crecimiento como SOX10 y NKX2.2 las propiciará a generar a las OPCs (Pouwels et al., 2014). En diversas especies se ha identificado que las OPCs se generan en distintas etapas (Kuhn et al., 2019; van Tilborg et al., 2018b).

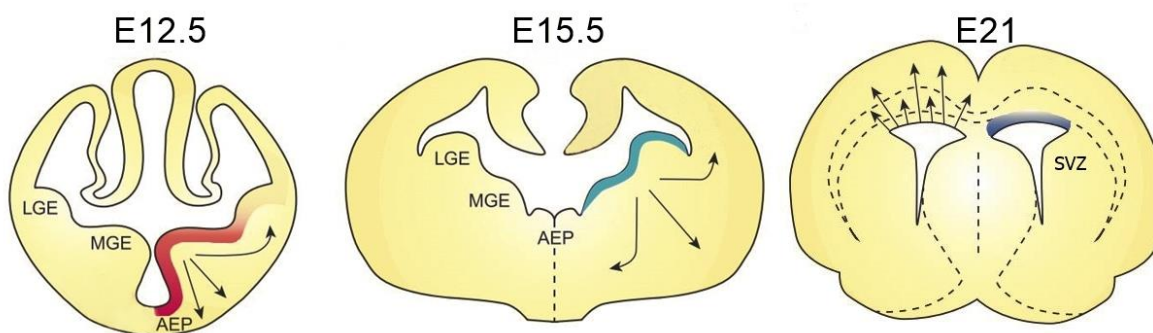


Figura 4 Regiones del encéfalo de embriones de roedor en las que se originan las OPCs. En la primera imagen del lado izquierdo se observa en rojo el área de la Eminencia Ganglionar Media (MGE) y el Área Entopeduncular Anterior (AEP), que al día embrionario 12.5 (E12.5) dan origen a la primera subpoblación de OPCs. En la imagen del centro se ilustra, al día embrionario 15.5 (E15.5), el origen de la segunda subpoblación de OPCs que emergen desde la Eminencia Ganglionar Lateral (LGE), resaltada en color azul. Debido al corte que se ilustra, no es posible mostrar la Eminencia Ganglionar Caudal (CGE) que se localizaría por detrás de la LGE, desde la cual también se originan OPCs de esta segunda subpoblación. En la tercera imagen se ilustra, en color morado, la Zona Dorsal Subventricular (SVZ), que da origen a la tercera subpoblación de OPCs que emergen cerca del nacimiento, al día embrionario 21 (E21). En todos los casos, las flechas indican la dirección de migración de OPCs desde los nichos germinales. Aunque los colores solo resaltan áreas en un lado del cerebro, el origen es bilateral en todos los casos (Imagen modificada de Goldman & Kuypers, 2015).

En el caso de roedores, la primera etapa ocurre al día 12.5 del desarrollo embrionario (E12.5), cuando se observan OPCs que se originan ventralmente en la Eminencia Ganglionar Media (MGE) y en el Área Entopeduncular Anterior (AEP) (Figura 4). La segunda etapa ocurre en E15.5 cuando se generan OPCs en regiones dorsales, tanto en la Eminencia Ganglionar Lateral (LGE), como en la Eminencia Ganglionar Caudal

(CGE). La tercera etapa ocurre en E21, cerca del nacimiento, cuando se originan OPCs en la Zona Dorsal Subventricular (SVZ) (Kessaris et al., 2006).

En el cerebro de ratones recién nacidos existe una presencia heterogénea de OPCs derivados de las tres etapas, aunque días después del nacimiento, las OPCs de la primera etapa son casi completamente sustituidas por OPCs de la segunda y tercera etapas (Kessaris et al., 2006). A pesar de sus distintos orígenes no se han descrito diferencias funcionales entre las OPCs derivados de cada subpoblación; puede ser que las OPCs manifiesten una gran plasticidad que les permite compensar la pérdida de una u otra sub población (Dimou & Wegner, 2015; Kessaris et al., 2006). Experimentos que inducen la muerte de las poblaciones de OPCs originadas en la segunda y tercera etapa, muestran que las OPCs de la primera etapa logran compensar, tanto en densidad como en distribución, la pérdida de las otras subpoblaciones (Kessaris et al., 2006). En la médula espinal, las OPCs derivadas del área ventral son seguidas por una segunda etapa de OPCs derivadas del área dorsal (Tripathi et al., 2011). Entre las señales que estimulan a las OPCs a diferenciarse, se han identificado

En el caso de las patologías, se han considerado a las citocinas, moléculas pro y antiinflamatorias liberadas por astrocitos y/o microglía como importantes estimulantes de la diferenciación de OPCs a OLs mielinizantes (Boulanger & Messier, 2014). También son consideradas moléculas liberadas desde la mielina o desde axones afectados. Lo indiscutible es que, en condiciones adversas, las OPCs incrementan su capacidad de proliferación y maduración. Por lo anterior las OPCs son muy importantes en la etapa adulta, ya que se encargan de propiciar eventos como la mielinización *de novo* de axones y la remielinización (Kaller et al., 2017).

2.2. Marcadores del linaje oligodendroglial

Cada estadio del linaje oligodendroglial es reconocido por expresar proteínas específicas que son utilizadas como marcadores de diferenciación celular (Figura 5). Las OPCs son el primer estadio del linaje y son reconocidos por ser positivos a la subunidad α del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R α) y al proteoglicano NG2. El receptor PDGF-R es expresado por varios tipos celulares, sin embargo, la

subunidad α en el receptor a PDGF es solamente expresada por OPCs, tanto en humanos como en roedores (Goldman & Kuypers, 2015). El proteoglicano NG2 también se utiliza para reconocer a los pericitos que contribuyen al mantenimiento de la barrera hematoencefálica, sin embargo los pericitos tienen una morfología elongada y fácilmente distinguible de la de las OPCs (Sim et al., 2011).

El siguiente estadio en el linaje es el preoligodendrocito (pre-OL). El pre-OL representa un estadio de transición entre el OPC y el OL inmaduro. Expresa marcadores de OPC, como PDGF-R α y NG2, y marcadores de OL inmaduro, como lo son el sulfátido O4 y el gangliósido A2B5. Este último marcador también se utiliza para reconocer progenitores neurales y astrocitos, por lo cual es conveniente que, en la identificación de pre-OLs, se usen varios marcadores simultáneamente. El pre-OL también expresa el receptor GPR17 acoplado a proteínas G, regulado por el factor de transcripción Olig1 (Goldman & Kuypers, 2015; Sim et al., 2011).

El OL inmaduro es el estadio que le sigue al pre-OL. El OL inmaduro se encuentra comprometido al linaje oligodendroglial, es decir que, a partir del OL inmaduro no hay más actividad proliferativa en el linaje oligodendroglial (Barateiro & Fernandes, 2014; Hardy & Friedrich, 1996). El OL inmaduro es reconocido por el anticuerpo contra O4 y también por anticuerpos dirigidos al glucolípidio mielínico galactocerebrósido C (GalC) (Gard & Pfeiffer, 1990; Raff et al., 1978).

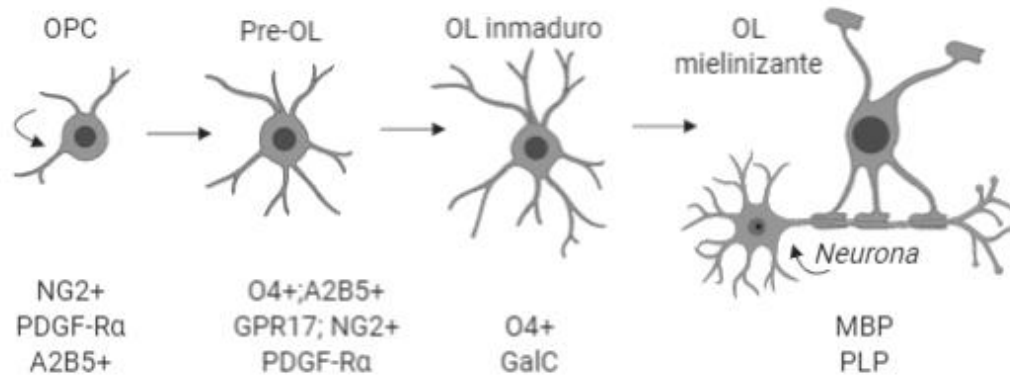


Figura 5 Las células del linaje oligodendroglial y sus marcadores. Durante el desarrollo, las OPCs surgen a partir de la especificación de células madre neurales (NSC). Las OPCs son positivas a NG2 y a PDGF-Rα. Cuando el OPC se diferencia a pre-OL, es positivo a los marcadores A2B5, O4 y GPR17 y además conserva los marcadores del estadio previo. El OL inmaduro es positivo a O4 y a GalC. El OL mielinizante es reconocido por expresar las proteínas MBP y PLP, específicas de la mielina. En la ilustración se muestra al OL mielinizante cubriendo segmentos del axón neuronal (Figura basada en la revisión de Barateiro & Fernandes, 2014).

En el último estadio del linaje oligodendroglial se encuentra el oligodendrocito mielinizante, el cual es reconocido por las proteínas presentes en la mielina, como la proteína básica de la mielina (MBP) y la proteína proteolipídica (PLP) (Barateiro & Fernandes, 2014).

Durante la transición de OPC a OL mielinizante, es distinguible un incremento en la complejidad de la morfología celular (Figura 6).

Durante la etapa perinatal, las OPCs presentan dos o tres proyecciones citoplasmáticas en polos opuestos del soma. Mientras que, en la etapa adulta, las OPCs presentan una morfología más compleja con un aumento importante en el número y tamaño de proyecciones citoplasmáticas (Levine et al., 2001; Nishiyama et al., 2009).

En diversas áreas del cerebro adulto se han identificado OPCs positivos al marcador NG2, estos presentan una morfología ligeramente distinta de región a región. Lo evidente es que, contrario a las OPCs bipolares de la etapa perinatal, las OPCs del cerebro adulto presentan proyecciones delgadas que irradian desde el soma en todas direcciones (Dawson et al., 2003).

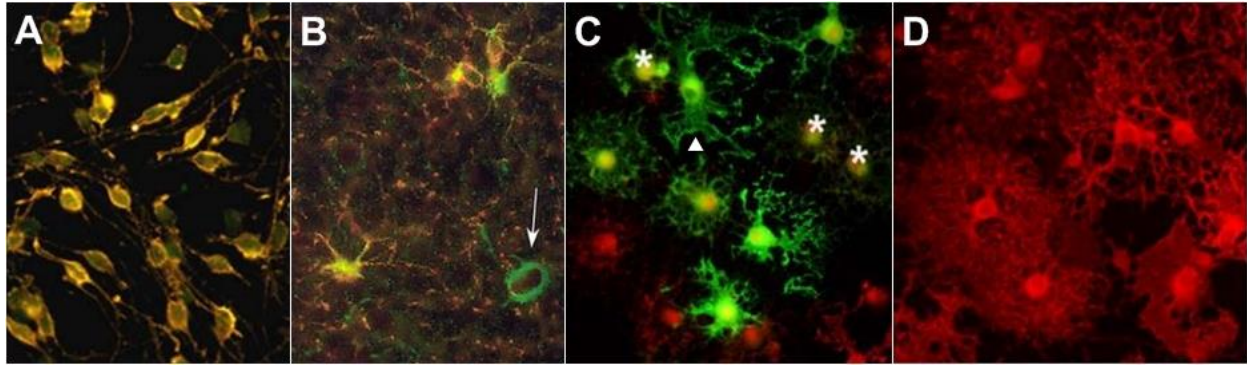


Figura 6 **Morfología de las células del linaje oligodendroglial.** **A)** OPCs en cultivo extraídos de la etapa postnatal (P1-P2) de la corteza de ratas Sprague-Dawley (SD) identificados por los marcadores NG2 (verde) y A2B5 (rojo), se observa su morfología bipolar. **B)** OPCs de la etapa adulta, identificados con el marcador NG2 (verde) y PDGF-R α (rojo), nótese la morfología compleja. La flecha blanca indica un pericito NG2+/PDGF-R α - rodeando un capilar sanguíneo. **C)** Pre-OLs identificados con los marcadores NG2 (rojo) y O4 (verde), los asteriscos indican Pre-OLs identificados con ambos marcadores. Nótese a la célula O4+ (triángulo blanco) que presenta ramificaciones más amplias, esta célula es un OL inmaduro. **D)** OL maduros mielinizantes identificados con MBP (rojo). Imágenes modificadas de (Arellano et al., 2015; Dawson et al., 2003; W. Wang et al., 2011).

2.3. Oligodendrocitos y mielina

A principios del siglo XX, Del Río Hortega renombró un grupo de células conocidas hasta ese momento como glía interfascicular, con el nombre de oligodendrocitos (OLs). Hortega sugirió una homología de los OLs con las células de Schwann del sistema nervioso periférico y una posible función de sostén, aislamiento y nutrición (Del Río Hortega, 1922, 1928). Hoy día se sabe que los OLs son las células que en el SNC se encargan de sintetizar la mielina que recubre los axones favoreciendo la conducción del potencial de acción; sin embargo, su función mielinizante fue sugerida por primera vez en 1924 (Penfield, 1924).

La mielina es una membrana plasmática sintetizada por los oligodendrocitos. La mielinización es el proceso por el cual la mielina se enrolla de manera concéntrica y se compacta alrededor del axón en segmentos llamados internodos (Figura 7). La mielina está presente en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP), entre sus funciones se encuentran brindar soporte trófico a las neuronas (Philips

& Rothstein, 2017), e incrementar la velocidad de propagación del impulso nervioso, restringiendo la regeneración del potencial de acción a los nodos de Ranvier. La mielina incrementa la velocidad de conducción entre 20 y 100 veces más que la velocidad registrada en los axones sin mielina (Nave & Werner, 2014). La mielina aparece en la historia evolutiva hace aproximadamente 400 millones de años. Algunos invertebrados como los anélidos o crustáceos poseen pseudo-mielina, mientras que, dentro de los vertebrados, los peces sin mandíbula (agnatos) carecen de esta proteína. La mielina, con similitud a la de los mamíferos, se detecta a partir de los organismos con mandíbula (gnatostomados) (Zalc, 2016).

En el SNC la mielina es sintetizada de manera específica por los oligodendrocitos. Pío del Río Hortega clasificó a los OLs en cuatro tipos (Del Río Hortega, 1928):

Tipo 1: Oligodendrocitos que generan segmentos de mielina, con diversas orientaciones, en axones de diámetro pequeño

Tipo 2: Oligodendrocitos que generan segmentos de mielina en paralelo desde el soma

Tipo 3: Oligodendrocitos que mielinizan menos axones, pero de mayor diámetro

Tipo 4: Oligodendrocitos con el cuerpo celular cercano a un solo axón largo

En principio, la mielina no era considerada como una extensión de los OLs, se pensaba que era una secreción grasosa de las neuronas. Fue hasta los años 50's que con ayuda de la microscopia electrónica se estableció dicha relación, aunque 30 años antes ya se había especulado al respecto por Penfield, Del Río Hortega y otros científicos de la época.

2.3.1. Mielinización

La mielinización es un proceso complejo que involucra la interacción entre oligodendrocitos y neuronas, el proceso se puede dividir en las siguientes etapas:

- 1) Proliferación y migración de OPCs desde los sitios de origen anteriormente descritos
- 2) Reconocimiento de axones a mielinizar
- 3) Diferenciación de OPCs a OLs mielinizantes

- 4) Síntesis de membrana y enrollamiento alrededor del axón
- 5) Transporte intracelular de componentes membranales propios de la mielina
- 6) Compactación de la mielina
- 7) Formación de nodos de Ranvier

La proliferación y migración de OPCs inicia desde la gestación. Las OPCs aparecen desde la semana 10, y son muy abundantes entre las 18 y 28 semanas de gestación humana. La presencia de OLs mielinizantes se observa desde la semana 28 de gestación. El proceso de mielinización toma relevancia en la etapa postnatal, aunque para el nacimiento ya se observan mielinizados los nervios periféricos y varias regiones del tallo (Barateiro & Fernandes, 2014).

Los OLs pueden mielinizar entre 20 y 60 segmentos en múltiples axones y tienen preferencia por mielinizar axones gruesos ($>0.4 \mu\text{m}$ de diámetro), aunque también mielinizan axones de menor diámetro.

Estudios *in vitro* realizados por Lee y col. (2012) observaron que en cultivos de OPCs mantenidos en presencia de nanofibras de poliestireno de diámetro pequeño ($<0.4 \mu\text{m}$ de diámetro), éstos extienden procesos membranales, pero no inician el enrollamiento, mientras que en presencia de nanofibras de diámetros gruesos ($>0.4 \mu\text{m}$ de diámetro), las OPCs inician su diferenciación y la mielinización de las fibras, aunque pocas veces se observa la compactación de la mielina. Estas observaciones indican que las OPCs poseen de manera intrínseca programas que les permiten diferenciarse en ausencia de otras señales externas pero que para la mielinización de axones delgados y para la compactación de la mielina, es indispensable la participación de otras moléculas señalizadoras (Almeida & Lyons, 2017; Lee et al., 2012). También se ha observado que el incremento en la actividad eléctrica de ciertos circuitos neurales promueve el aumento del diámetro del axón, lo cual induce su mielinización; lo que sugiere que un mecanismo puede activarse a través de las sinapsis que las neuronas forman con OPCs (Herbert & Monk, 2017).

Los OLs sufren re-arreglos citoesqueléticos drásticos durante la mielinización. El enrollamiento y crecimiento de la membrana es favorecido por estructuras de actina que en un principio se encuentran en la punta líder y que después se desarman brindando

un impulso de tipo mecánico en dirección al crecimiento. Durante el enrollamiento de las capas de mielina, la punta de la membrana del OL que rodea la circunferencia del axón (capa interna de la mielina) es la que lidera el crecimiento de la membrana. Otro movimiento que se lleva a cabo es la extensión de la mielina de manera lateral hasta completar la longitud del internodo (Simons & Nave, 2016).

A la punta líder llegan proteínas y ARN mensajero mediante canales citoplasmáticos que permiten el transporte a través de las capas de mielina, desde las capas más externas que son las más cercanas al soma oligodendroglial. Otras formas de transporte incluyen a los microtúbulos, por donde es transportado el ARN mensajero de la proteína básica de la mielina (MBP) (Herbert & Monk, 2017).

La mielina se compone principalmente de lípidos como colesterol, fosfolípidos y galactolípidos. Su compactación desde las capas externas hacia las internas va de la mano de un enriquecimiento de proteínas como la PLP y la MBP (Nave & Werner, 2014). Para una conducción eficiente del potencial de acción se requiere un balance entre el número de capas en la mielina y el grosor del axón.

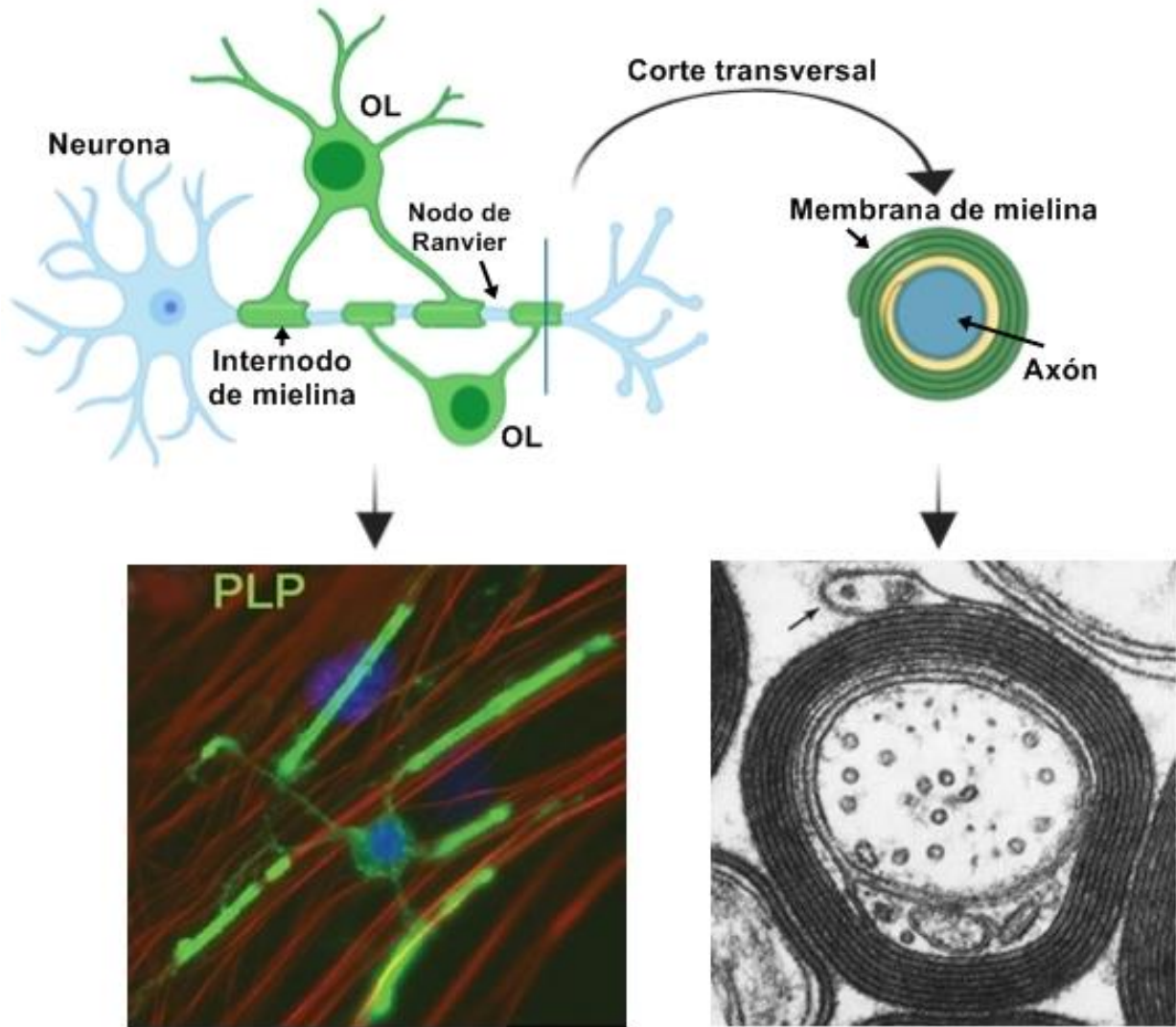


Figura 7 **Oligodendrocitos y mielina.** En la imagen superior se muestra un esquema, donde, en color verde, se identifica a dos oligodendrocitos que extienden su membrana, mielinizando el mismo axón neuronal (neurona en color azul) y un corte transversal de un axón mielinizado. En verde aparecen las múltiples capas de mielina que se enrollan de manera concéntrica alrededor del axón. En la imagen inferior izquierda se muestra una inmunofluorescencia de oligodendrocitos en co-cultivo con neuronas donde se aprecia la proteína proteolipídica característica de la mielina (PLP, en verde) y neurofilamentos de axones marcados con SMI31 (rojo) (Modificado de Barnett & Linington, 2013). A la derecha inferior se muestra una imagen obtenida por microscopía electrónica de un corte transversal de un axón mielinizado; las líneas circulares densas muestran las capas de mielina, el interior muestra estructuras que pertenecen a neurotúbulos y neurofilamentos axónicos, la flecha indica la membrana externa de la mielina (Modificado de Rasband & Macklin, 2012).

Al dividir el diámetro del axón entre el diámetro de la fibra nerviosa (axón más mielina) se obtiene un parámetro llamado “g-ratio”; su valor en 0.6 es utilizado como indicador de una mielinización óptima (Snaidero & Simons, 2014).

En la médula espinal de larvas de pez cebra, se observó que los OLs sintetizan la mielina en un periodo promedio de 5 horas, con muy pocos cambios en los siguientes dos días, lo que indica una rápida síntesis y poca modificación tras el establecimiento de la mielina (Czopka et al., 2013).

Los nodos de Ranvier son regiones desprovistas de mielina en contacto con el medio extracelular, constituyen cerca del 1% en axones mielinizados y contienen abundantes canales de sodio voltaje dependientes. En los nodos de Ranvier ocurre el intercambio iónico necesario para regenerar el potencial de acción. Las regiones de mielina adyacentes a los nodos de Ranvier no se encuentran totalmente compactadas, cerca de estas zonas abundan canales de potasio dependientes de voltaje (Rasband & Macklin, 2012).

Cuando los axones que carecen de mielina acarrear un potencial de acción, éstos se propagan mediante la despolarización de aéreas adyacentes en la membrana; mientras que, en los axones mielinizados, la corriente iónica no puede fluir hacia el medio extracelular debido a la presencia de mielina, por lo que fluye a través del axón hasta que encuentra salida en el próximo nodo de Ranvier, el cual puede estar a 1 mm o más de distancia. Los nodos de Ranvier tienen baja capacitancia por lo que se requiere poca carga eléctrica para despolarizar la membrana, lo que promueve una mayor velocidad de conducción (Rasband & Macklin, 2012).

2.3.1.1. Remodelado de la mielina

El remodelado de la mielina hace referencia a reajustes en la estructura de la mielina, o a la creación de mielina *de novo*, que favorecen la adaptación del organismo a nuevas circunstancias.

Entre los procesos de remodelado de la mielina se consideran:

- 1) La maduración de nuevos OLs mielinizantes en la etapa adulta
- 2) Remodelado del número de capas de mielina (grosor)

3) Remodelado de la longitud del internodo

Se especula que el remodelamiento de la mielina constituye un mecanismo de adaptación para mantener las velocidades óptimas de conducción del potencial de acción y la sincronía de disparo a nivel de circuitos, también contribuye a subsanar demandas energéticas, ya que los OL maduros tienen importantes funciones de sostén, por ejemplo la transferencia de sustratos metabólicos energéticos (ej. Lactato y glucosa) a las neuronas y la regulación del potasio extracelular (Almeida & Lyons, 2017; Meyer et al., 2018; Mount & Monje, 2017).

Aunque el remodelado de la mielina se ha estudiado en eventos de plasticidad, como los que subyacen al aprendizaje de nuevas tareas, se ha visto que también sucede en ausencia de nuevos aprendizajes. En el nervio óptico de ratones adultos se encontró que se producen nuevos OLs mielinizantes. Esto resulta interesante ya que dicho nervio presenta, a los 4 meses de edad, cerca del 99% de los axones ya mielinizados. El análisis indica que el número de OLs generados excede los necesarios para mielinizar el ~1% de axones restantes, se especula que la producción de nuevos OLs mielinizantes sucede para reemplazar OLs muertos o para añadir internodos de mielina en axones ya mielinizados, contribuyendo a modular la velocidad de conducción del potencial de acción (Young et al., 2013). Aún se desconoce si los remodelados observados en grosor y longitud del internodo también suceden en la mielina producida por remielinización.

2.3.1.2. Remielinización

Una vez consolidada la mielina, ésta parece sufrir poco remodelado. Sin embargo, existen una gran variedad de patologías en el cerebro en las que tan importante estructura se ve afectada, tal es el caso de la esclerosis múltiple, donde células del sistema inmune atacan la mielina dejando al axón desmielinizado.

Al perderse la mielina, se disminuye la velocidad de conducción y los beneficios tróficos conferidos por los OLs. Por esto, la remielinización, el proceso por el cual se regenera la mielina en axones desmielinizados, es un evento indispensable para recuperar la funcionalidad.

A grandes rasgos, la remielinización comienza con el incremento de la tasa de proliferación y migración de las OPCs cercanos al área afectada. Posteriormente las OPCs se diferencian y forman nueva mielina. La mielina formada en la remielinización es más delgada que la formada durante el desarrollo. También se presentan internodos más cortos (Franklin & Ffrench-Constant, 2017).

De no regenerarse la mielina con prontitud, los axones comienzan a degenerarse, lo cual deriva en otras respuestas inflamatorias que llevan a un cuadro patológico (Miron et al., 2011).

3. Breves conclusiones

Como se ha descrito con anterioridad, las células del linaje oligodendroglial presentan varios niveles de complejidad de tipo molecular, morfológico, funcional y temporal. Algunos de los puntos más importantes mencionados, se pueden resumir de la siguiente manera:

- El linaje oligodendroglial se compone de los diversos estadios celulares por los que atraviesa un OPC para convertirse en OL mielinizante. Existen marcadores específicos con los que se pueden identificar OPCs, pre-OLs, OLs inmaduros y OLs mielinizantes.
- Las OPCs de la etapa perinatal tiene una morfología principalmente bipolar, mientras que las OPCs de diversas regiones del SNC adulto presentan una morfología ramificada. Conforme el OPC madura a OL mielinizante su morfología se vuelve cada vez más compleja.
- En OPCs predominan funciones fisiológicas como la migración, proliferación y diferenciación y pueden hacer sinapsis con neuronas. En el pre-OL y en el OL inmaduro predomina la función de diferenciación, pero no muestran migración o proliferación. En los OLs mielinizantes las funciones fisiológicas que destacan son la producción de mielina, la mielinización y el soporte trófico que ofrecen a las neuronas.

- En el cerebro adulto, las OPCs son la fuente de nuevos OLs mielinizantes para mantenimiento o remodelamiento de la mielina, y para la remielinización.

Los puntos anteriores sugieren la compleja interacción que debe existir entre el linaje oligodendroglial y los otros tipos celulares presentes en el SNC (neuronas, astrocitos y microglía). Aunque muchos aspectos en esta interacción todavía no son descritos, es de interés el hecho de que, durante la transformación de OPC a OL mielinizante, se expresan una amplia variedad de receptores que permiten detectar diversas señales ambientales, que de alguna u otra manera regulan las funciones celulares.

A continuación se presenta una breve introducción a la comunicación celular y a los tipos de receptores presentes en el linaje oligodendroglial.

4. Comunicación celular

La heterogeneidad celular que se observa en los organismos multicelulares conlleva una especialización funcional que optimiza su fisiología. La comunicación celular incluye la emisión y recepción de señales bioquímicas que producen una respuesta celular, regulando procesos fisiológicos como el metabolismo, migración y diferenciación (Reyes & Brown, 2019).

Toda comunicación celular incluye:

- 1) Células emisoras: son las células que secretan la señal química (ligando)
- 2) Señales o mensajes químicos
- 3) Células diana: son las células que responden al mensaje
- 4) Receptores: Son las proteínas expresadas por las células diana que interactúan con el ligando.
- 5) Sistema de transducción de la señal

El receptor cuenta con un dominio en su estructura capaz de interactuar con el ligando. Después de la interacción entre el receptor y el ligando, una cascada de reacciones bioquímicas determina la respuesta celular particular para el mensaje.

No todas las células expresan los mismos receptores y por tanto no detectan los mismos mensajes (Purves et al., 2001), también, hay grupos de receptores que responden a los mismos mensajes utilizando diferentes mecanismos de transducción.

La comunicación celular utiliza diversas formas de señalización que se clasifican en señalización autocrina, paracrina, endocrina y yuxtacrina.

La señalización autocrina sucede cuando la célula diana es la misma que secreta el mensaje. En la señalización paracrina, la célula que secreta el mensaje se encuentra en cercanía con la célula diana. En la señalización endocrina, el mensaje es secretado y luego transportado a través del flujo sanguíneo para llegar hasta la o las células diana, que en este caso se encuentran a distancia de la célula emisora. La señalización yuxtacrina ocurre cuando las células se comunican por contacto directo, lo cual ocurre gracias a proteínas de membrana que ponen en contacto estrecho a células vecinas (Reyes & Brown, 2019).

5. Tipos de receptores

La estructura de la membrana celular consiste en una doble capa de fosfolípidos en la que se embeben varias moléculas, entre ellas diversas proteínas que incluyen a las proteínas receptores.

Los receptores son proteínas expresadas por las células diana que al interactuar con el ligando se activan, provocando una respuesta intracelular que consiste en la activación de una o varias vías de transducción de la señal.

La variedad de receptores y de vías de transducción permiten que una misma señal ejerza diferentes acciones en las células, ya sea en la misma célula o en diferentes células. Por ejemplo, la misma señal puede inducir proliferación en ciertas células y migración en otras. Las vías de transducción hacen uso de diversas proteínas señalizadoras y segundos mensajeros que no serán descritos en el presente trabajo.

En general los receptores se clasifican en los siguientes cuatro tipos:

- 1) Receptores acoplados a proteínas G
- 2) Canales iónicos dependientes de ligando
- 3) Receptores ligados a enzimas
- 4) Receptores intracelulares

Los tres primeros tipos de receptores atraviesan la membrana lipídica; tienen dominios extracelulares, dominios transmembranales (TM), y dominios intracelulares. El cuarto tipo de receptor se localiza en el citoplasma o membrana nuclear, por lo que solo interactúa con ligandos que pueden atravesar la membrana celular para activarlos, ejemplos de estos ligandos incluyen algunas enzimas, hormonas y vitaminas (Fletcher, 2017).

Un ligando que promueve la activación del receptor es llamado agonista. Un ligando que disminuye actividad de un receptor, por debajo de la actividad basal, es llamado agonista inverso. Un ligando que interrumpe la unión de agonistas o agonistas inversos, pero no produce ninguna respuesta en el receptor, es conocido como antagonista (Thiriet, 2012a).

5.1. Receptores acoplados a proteínas G (GPCRs)

Los receptores de esta familia, también llamados receptores metabotrópicos, son proteínas que poseen un extremo N terminal extracelular, siete hélices α transmembranales (cada hélice tiene entre 20-24 aminoácidos hidrofóbicos en humanos), y un extremo C terminal intracelular (Figura 8).

Al ser activados por el ligando extracelular se produce un cambio conformacional que inicia una cascada de señalización intracelular mediada por proteínas G.

Las proteínas G son una familia de proteínas que activan diversas vías de señalización, su nombre proviene del hecho de que las proteínas **G** se unen a **GTP** (guanosin trifosfato). Dependiendo de su estructura, las proteínas G pueden ser heterotriméricas (compuestas por tres subunidades diferentes) o monoméricas (compuestas por una

subunidad). Las de tipo heterotriméricas son las que se encuentran asociadas a los GPCRs. Las subunidades pueden ser alfa (α), beta (β) o gamma (γ). Beta y gamma se asocian, constituyendo un heterodímero ($G\beta\gamma$) (Thiriet, 2012a).

Cuando el GPCR está inactivado, una molécula de guanosin difosfato (GDP) se encuentra unida a la subunidad α de la proteína G ($G\alpha$), que a su vez está unida al heterodímero $G\beta\gamma$. Cuando el ligando se une a un GPCR, se inicia un cambio conformacional que recluta proteínas G, promoviendo el intercambio de GDP por GTP unido a la subunidad $G\alpha$, que se disocia del dímero $G\beta\gamma$; ambas subunidades, $G\alpha$ (unida a GTP) y $G\beta\gamma$ libre, activarán diversas vías de señalización intracelular. La inactivación del receptor sucede al hidrolizar el GTP (unido a $G\alpha$), convirtiéndolo en GDP (Duc et al., 2015). La subunidad $G\alpha$ posee de manera intrínseca la habilidad de hidrolizar GTP, aunque el proceso puede ser ayudado por proteínas activadoras de GTPasas. Una vez de vuelta al complejo $G\alpha$ -GDP, $G\beta\gamma$ es reasociado con $G\alpha$ -GDP, terminando así con la actividad señalizadora de $G\beta\gamma$ y de $G\alpha$ -GTP.

En el humano y el ratón existen cerca de 18 tipos de subunidades $G\alpha$, 5 tipos de subunidades $G\beta$ y 12 tipos de subunidades $G\gamma$ (Syrovatkina et al., 2016). Dependiendo de las combinaciones, los GPCRs activan complejas vías de señalización que involucran la modulación de moléculas como la enzima adenil ciclasa o la fosfolipasa C, entre muchas otras. Los GPCRs son activados por muchos agonistas como neurotransmisores, péptidos, lípidos, nucleótidos, entre otros (Thiriet, 2012a).

5.2. Canales iónicos dependientes de ligando (LGICs)

Los iones son partículas con carga negativa (aniones), o positiva (cationes). Debido a la naturaleza de la bicapa lipídica, los iones no pueden atravesar la membrana, ya que su carga es repelida por las colas hidrofóbicas de los fosfolípidos. De hecho, a través de la membrana solo difunden moléculas lipofílicas (afines a los lípidos) y pequeñas como el oxígeno y dióxido de carbono. Las diferencias de concentraciones iónicas entre el medio extra e intracelular constituyen un componente importante del potencial de membrana. Cada ion tiene un potencial de equilibrio que se rige por fuerzas electroquímicas. En un

caso hipotético, si un ion pudiera moverse libremente a través de la membrana, este llevaría el potencial de membrana a su propio potencial de equilibrio.

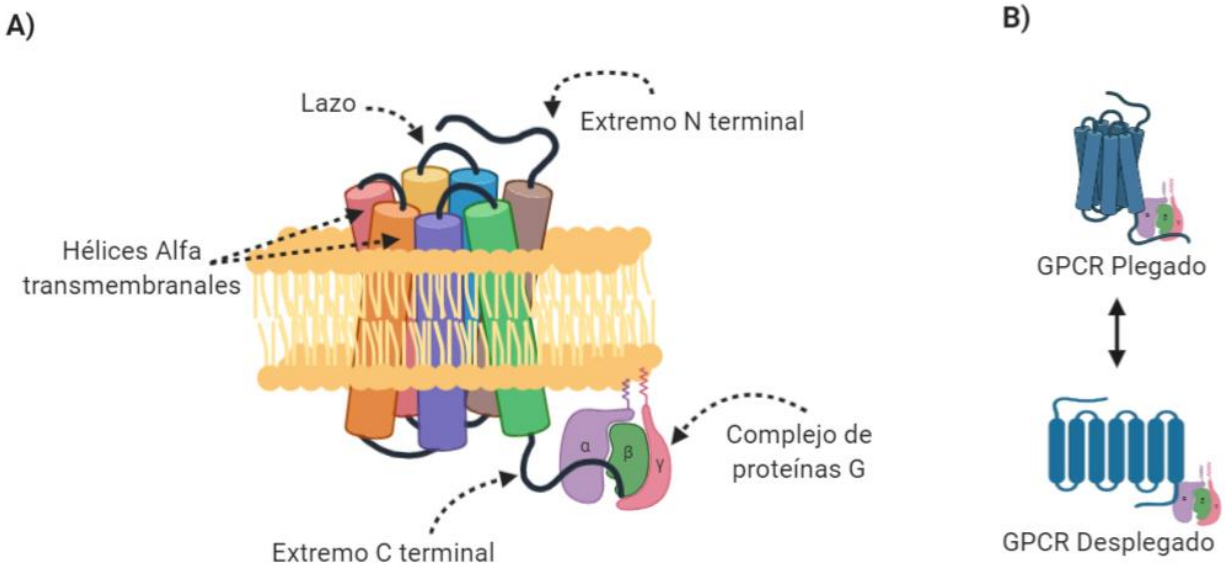


Figura 8 **Estructura de los Receptores Acoplados a Proteínas G (GPCRs).** **A)** Se muestra la estructura de un GPCR inmerso en la membrana celular (fosfolípidos en color amarillo). En diversos colores se ilustran las siete hélices alfa, que constituyen el dominio transmembranal (TM1-TM7). Los GPCRs cuentan con tres lazos (*loops*) extracelulares (ECL1-3) y tres intracelulares (ICL1-3). También se muestra el extremo N terminal extracelular, que suele interactuar con el ligando. El extremo C terminal intracelular y los lazos intracelulares suelen interactuar con el complejo de proteínas G. **B)** Se muestran dos formas comunes de ilustrar la estructura de los GPCRs, una forma plegada y otra desplegada, que contienen los mismos componentes. Imagen creada con [Biorender](#).

Para mantener el gradiente iónico, la célula cuenta con canales constituidos por proteínas, que forman un poro por donde fluyen los iones de manera altamente selectiva. La apertura de canales iónicos es promovida por distintos mecanismos. Por ejemplo, pueden ser abiertos en función del potencial de membrana, por la unión de un ligando, por estrés mecánico, acidez, entre otros. Los canales pueden dejar pasar aniones, o uno o varios cationes. A diferencia de los GPCRs, los canales iónicos representan una vía de señalización mucho más rápida (Barker et al., 2017).

Los canales iónicos dependientes de ligando (LGICs), también llamados receptores ionotrópicos, permiten el paso de iones como consecuencia de la unión de un ligando que interactúa con el dominio extracelular del canal (Figura 9).

Los LGICs pueden tener entre tres y cinco subunidades, y cada subunidad puede tener entre dos y cuatro hélices transmembranales. Los LGICs tienen diversos ligandos que incluyen neurotransmisores como la serotonina, la acetilcolina, el GABA (ácido gama aminobutírico), la glicina, el glutamato y el ATP. Otros se pueden activar por fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (ej. canales de potasio de rectificación entrante), zinc, o ser modulados por receptores metabotrópicos (Pérez-Burgos & Alamilla, 2010). Las subunidades que constituyen a los LGICs son codificadas por múltiples genes, lo que origina gran variedad de combinaciones que forman receptores con características particulares.

Otro tipo de canales iónicos son los canales voltaje dependientes (VOCs) que responden ante cambios en el potencial de membrana.

En voltajes de reposo los VOCs permanecen cerrados, y cuando el potencial de membrana cambia se produce un cambio conformacional que los activa; en general este cambio se corresponde con una despolarización.

Al abrirse los VOCs permiten el flujo selectivo a iones como Na^+ , K^+ , Cl^- , y Ca^{2+} (Tombola et al., 2006). Estructuralmente los VOCs se componen de subunidades sensibles a voltaje, que atraviesan la membrana múltiples veces, en muchos casos presentan asociación con subunidades auxiliares. Las subunidades son codificadas por varios genes homólogos; pueden ser cortas o largas. Si la subunidad es corta entonces tiene seis segmentos transmembranales (llamados S1-S6). Posteriormente se agrupan cuatro de estas subunidades formando un tetrámero. Si la subunidad es larga, entonces es una sola cadena polipeptídica que tiene cuatro dominios con 6 segmentos transmembranales cada uno (S1-S6), por lo que es un polipéptido con 24 segmentos transmembranales.

En ambos casos los segmentos S1-S6 forman la mayor parte del poro y del aparato sensible a voltaje (Trimmer & Rhodes, 2004).

La regulación de la concentración de iones es muy importante en el SNC. En las células permite mantener un potencial de membrana negativo. La permeabilidad a cationes permite despolarizar neuronas y activar canales voltaje dependientes, indispensables para la transmisión del potencial de acción. Finalmente, la entrada de calcio a través de VOCs permite, por ejemplo, la liberación del neurotransmisor en la sinapsis. El flujo iónico

no solo es importante para las neuronas, muchas células no excitables también expresan canales iónicos. El flujo iónico, o corriente eléctrica, constituye una señalización celular rápida involucrada en la regulación de varias funciones celulares. Se ha encontrado que canales iónicos aberrantes tienen efectos visibles en células cancerosas, donde se ha observado un potencial de membrana ligeramente despolarizado, que impacta la conductancia de VOCs, relacionados con funciones como proliferación, migración y diferenciación (Brackenbury, 2016).

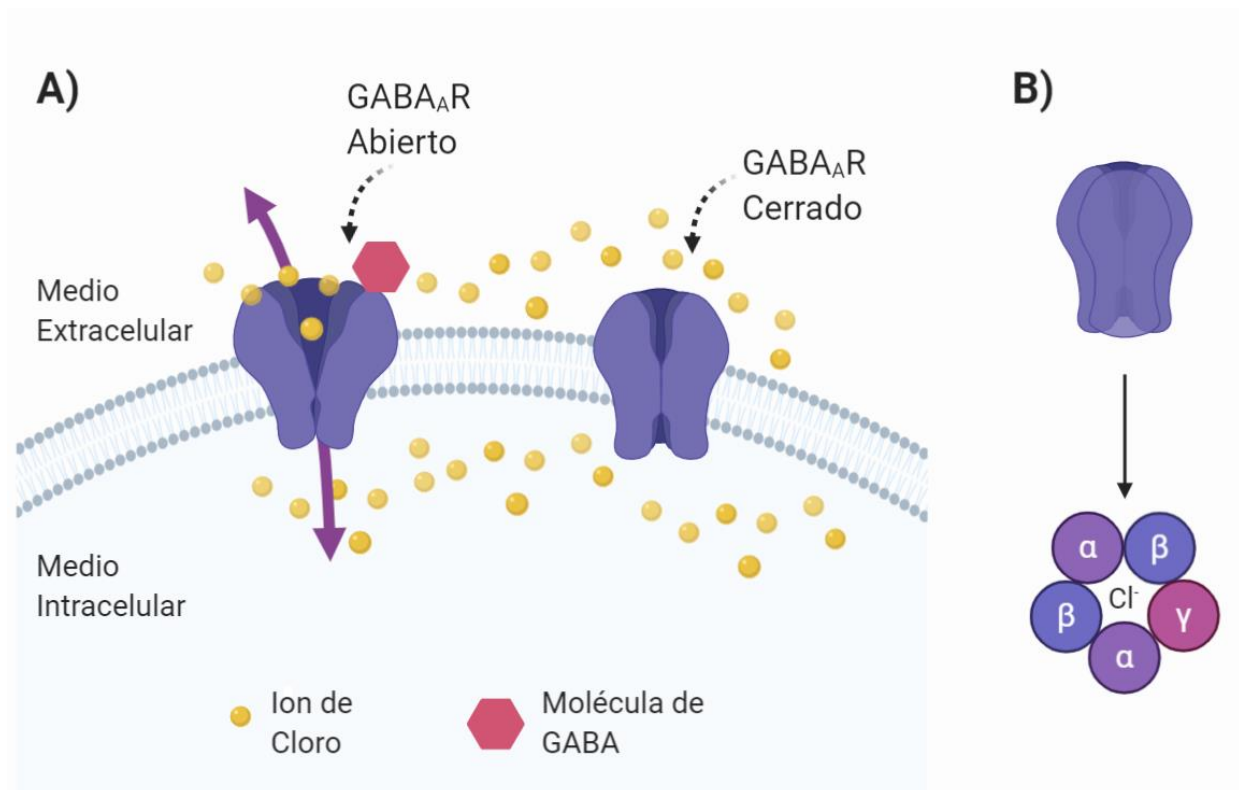


Figura 9 **Ejemplo de un canal iónico dependiente de ligando (LGIC).** **A)** En la figura se observan dos receptores ionotrópicos de GABA ($GABA_{A}R$) inmersos en la membrana celular. A la izquierda, el receptor se abre al unirse el ligando (molécula de GABA), permitiendo el paso de iones de cloro (amarillo). La flecha morada indica que el movimiento iónico puede ser en ambas direcciones, dependiendo del gradiente electroquímico. A la derecha se observa el receptor cerrado. **B)** El receptor GABA es un ejemplo de LGIC constituido por cinco subunidades. La imagen inferior muestra el receptor visto desde arriba. $GABA_{A}R$ se conforma por dos subunidades alfa, dos beta y una subunidad gamma. El poro formado por las cinco subunidades es el área por donde permea el ion cloro. Imagen creada con [Biorender](#).

5.3. Receptores ligados a enzimas

Los receptores ligados a enzimas, también llamados receptores catalíticos, son una superfamilia de receptores transmembranales que al unirse al ligando activan una función enzimática intrínseca al receptor (“receptores enzimas”), o en otros casos, la activación del receptor favorece su acoplamiento con otras enzimas intracelulares (“receptores ligados a enzimas”) (Thiriet, 2012b).

Los receptores ligados a enzimas se conforman de un segmento extracelular, donde se encuentra el sitio de unión al respectivo ligando, un único dominio transmembranal formado de una hélice α (formado por 20-25 aminoácidos hidrofóbicos) y un extremo intracelular con actividad enzimática, o que se acopla con otras enzimas.

Tras la unión del ligando, el receptor se empareja con otro receptor del mismo tipo, formando dímeros. El dímero es la versión funcional de los receptores ligados a enzimas (Figura 10A) (Alexander et al., 2011).

Sus ligandos son factores de crecimiento, citocinas y hormonas (Bronson & Konradi, 2010). Las enzimas asociadas a estos receptores son de tipo cinasas. Mediante la fosforilación estas enzimas transfieren grupos fosfato a partir de moléculas de ATP, a otras moléculas diana (Fletcher, 2017).

Dentro de los receptores ligados a enzimas se encuentran (Figura 10B):

- 1) los receptores tirosina-cinasa (RTKs)
- 2) receptores guanilil ciclasa (RGCs)
- 3) receptores con actividad cinasa de los aminoácidos Serina/Treonina (RSTKs)
- 4) receptores fosfotirosina fosfatasa (RPTPs)

Los receptores tirosina-cinasa (RTKs) catalizan la fosforilación del aminoácido tirosina en el extremo intracelular del receptor (autofosforilación) o en otras proteínas. Los RTKs constituyen la subfamilia más grande de receptores ligados a enzimas (Hubbard & Till, 2000).

Los RTKs en estado inactivo se encuentran como monómeros, cuando se unen a su respectivo ligando se forman dímeros que inducen la autofosforilación o la fosforilación en otras proteínas.

Las proteínas fosforiladas modulan otras actividades enzimáticas y reclutan proteínas efectoras intracelulares como la fosfoinositol 3 cinasa (PI3K), fosfolipasa A2 (PLA2), fosfolipasas C y D (PLC y PLD), cinasas dependientes de la calmodulina (CamK), proteína cinasa C (PKC), proteína fosfatasa 2 (PP2) y proteínas Ras/Raf que activan la vía de señalización de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), derivando en la activación de promotores de expresión génica (Thiriet, 2012c).

La activación de RTKs promueve funciones celulares como la proliferación, migración y diferenciación. Dentro de los RTKs se encuentra la familia de receptores a citocinas (CytoRs), que no tienen actividad enzimática intrínseca y dependen principalmente de tirosina cinasas de la familia JAK (Janus cinasas), que subsecuentemente interactúan con factores de transcripción de la familia STAT. Ligandos de CytoRs incluyen interleucinas y hormonas como la prolactina (Liongue et al., 2016).

Los receptores guanilil ciclasa (RGCs) se diferencian en su estructura de los RTKs ya que cuentan con un dominio intracelular catalítico de guanilil ciclasa, al unirse al ligando se produce la dimerización del receptor y se activa el sitio catalítico, que genera guanosin monofosfato cíclico (GMPc) a partir de guanosin trifosfato (GTP).

GMPc activa proteínas cinasas dependientes de GMPc (PKG), que se encargan de fosforilar los aminoácidos serina y treonina de proteínas específicas (Alberts et al., 2002). Al igual que el resto de los receptores ligados a enzimas, los receptores con actividad cinasa de los aminoácidos Serina/Treonina (RSTKs) forman dímeros tras la unión del ligando, tras lo cual los monómeros se fosforilan uno al otro.

Sus dominios intracelulares catalíticos tienen la capacidad de fosforilar a los aminoácidos serina y treonina. Hay dos tipos de RSTKs, el dímero activo se forma por la unión de un receptor RSTKs tipo I y de un tipo II (heterodímero). Existen varios receptores tipo I y tipo II, la diversidad se incrementa al considerar aquellas variantes generadas por splicing.

Ejemplos de ligandos de RSTKs son los factores de crecimiento transformante beta (TGF- β), la proteína morfogenética ósea (BMPs), las activinas e inhibinas, entre otros. Corriente abajo, los RSTKs fosforilan proteínas como las Smads, involucradas en transcripción génica (ten Dijke & Piek, 2004).

Los receptores tirosina fosfatasa (RPTPs) presentan un dominio transmembranal formado por hojas β y hélices α , un dominio extracelular que varía entre los distintos tipos

de RPTPs, pero que muestra homología con moléculas de adhesión celular; el dominio intracelular contiene dos dominios con actividad fosfatasa que reconocen con alta especificidad a fosfotirosinas; aunque el dominio 2 (D2) tiene menos actividad que el dominio 1 (D1). Las fosfotirosinas son tirosinas fosforiladas que pueden ser desfosforiladas por la actividad fosfatasa de los RPTPs (Y. Xu & Fisher, 2012).

Los RPTPs son receptores que se conocen muy poco y, junto con otras proteínas fosfotirosina fosfatasas (PTP) no receptoras, generan un equilibrio contra las proteínas tirosina cinasa, que tienen la actividad opuesta. El balance de ambas enzimas es muy importante en la regulación de señales intracelulares (Alonso et al., 2004).

Los receptores ligados a enzimas participan en la regulación de múltiples funciones celulares, ya que la fosforilación y desfosforilación de los aminoácidos tirosina, serina y treonina controlan la activación e inactivación de muchas proteínas involucradas en diversas vías de señalización intracelular.

Una vez planteada esta revisión general sobre algunos de los aspectos de las células de interés y de la comunicación celular, a continuación se presentan la información referente a los receptores expresados en las células del linaje oligodendroglial.

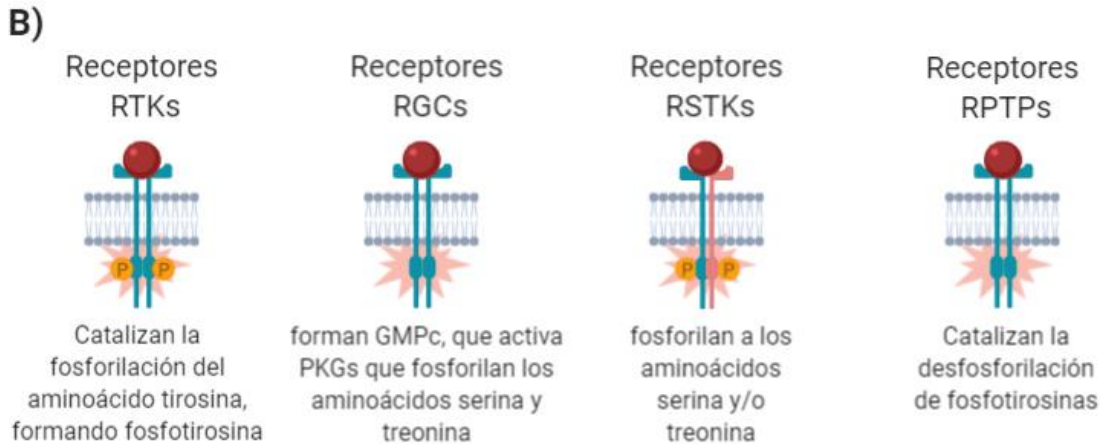
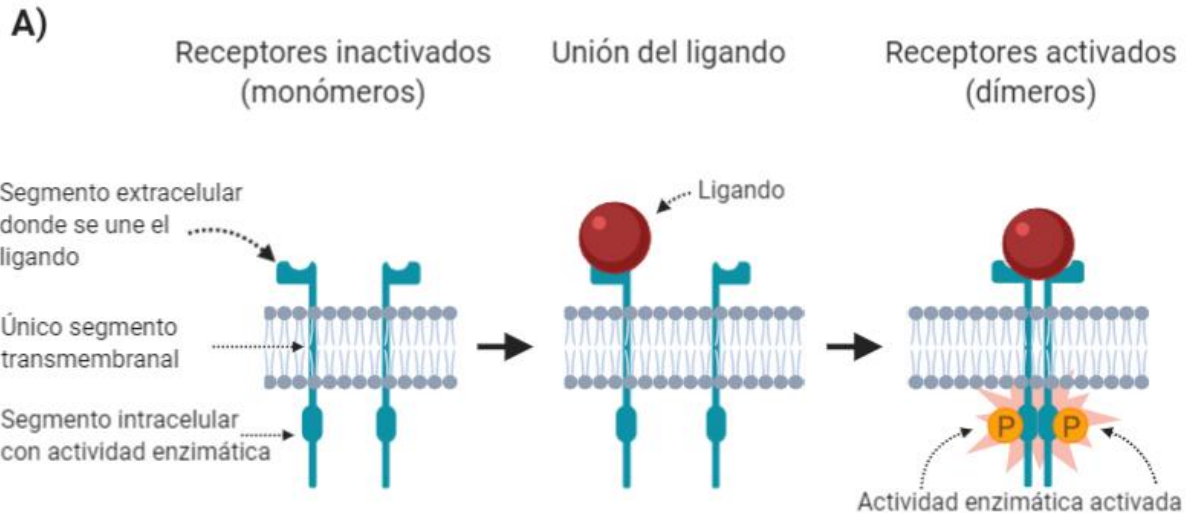


Figura 10 **Receptores ligados a enzimas.** **A)** Se ilustran las partes de los receptores ligados a enzimas y cómo, tras la unión del ligando, se forma el dímero con la función enzimática activada. **B)** Se listan los diferentes tipos de receptores ligados a enzimas y su acción principal. RTK: receptores tirosina-cinasa. RGCs: receptores guanilil ciclasa. RSTKs: receptores con actividad cinasa de los aminoácidos Serina/Treonina. RPTPs: receptores fosfotirosina fosfatasa. La mayoría de los receptores ligados a enzimas forma homodímeros, aunque los RSTKs suelen formar heterodímeros de receptor, por lo cual se ilustran receptores de diferente color. GMPC: guanosin monofosfato cíclico. PKGs: proteínas cinasas dependientes de GMPC. Imagen creada con [Biorender](#).

6. Metodología de obtención y selección de artículos para la revisión

Se utilizaron tres diferentes bases de datos para la búsqueda avanzada de literatura científica relacionada con la expresión, regulación y función de los receptores membranales en el linaje oligodendroglial.

La búsqueda se basó en los lineamientos propuestos para revisiones sistemáticas PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) (Liberati et al., 2009), que recomienda una serie de pasos para obtener información relevante y donde las búsquedas pueden ser repetidas y reproducibles.

Se utilizó la herramienta de búsqueda avanzada en tres distintas bases de datos. Este tipo de búsqueda permite añadir varias líneas donde se colocan distintas palabras clave. En todos los casos la primera línea indicó encontrar (en idioma inglés): “oligodendrocitos, o células precursoras de oligodendrocito, o linaje oligodendroglial, u oligodendroglía”; mientras que en la segunda línea se indicaron palabras clave para encontrar información al respecto de los diversos tipos de receptores; por ejemplo, para encontrar artículos de receptores acoplados a proteínas G, se utilizaron en la segunda línea las palabras clave: “GPCR, o GPCRs, o receptor acoplado a proteínas G”. No se aplicó ninguna restricción temporal en las búsquedas.

Se utilizaron las bases de datos PubMed, Web of Science y SCOPUS, dado que son las de mayor alcance con respecto a publicaciones indizadas.

Las palabras clave utilizadas fueron:

- oligodendrocyte OR oligodendrocyte precursor cell OR oligodendrocyte lineage OR oligodendrocytes OR oligodendroglia
- GPCR OR GPCRs OR G protein coupled receptor
- LGIC OR LGICs OR ligand gated ion channel OR ligand gated ion channels
- catalytic receptor OR enzyme-linked receptor
- RTK OR RTKs OR receptor tyrosine kinases
- receptor guanylyl cyclase OR guanylate cyclase-coupled receptor

- Serine Threonine Kinases receptor OR receptor serine threonine kinases OR RSTK OR RSTKs
- RTP OR RPTP OR receptor-type protein tyrosine phosphatases OR receptor tyrosine phosphatases

La búsqueda en las tres bases de datos arrojó un total de 5513 artículos (Tabla 1).

Tabla 1. Artículos localizados por base de datos

Base de Datos	GPCRs	LGICs	Receptores ligados a enzimas	RTKs	RGCs	RSTKs	RPTPs	total
PubMed	763	309	77	223	9	280	92	1753
Scopus	1010	122	243	1608	1	274	40	3298
WOS	136	5	28	210	3	16	64	462
								5513

Tabla 1 **Artículos localizados en cada base de datos.** Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science (WOS), utilizando palabras clave para cada tipo de receptor membranal en el linaje oligodendroglial. En la tabla se muestran el número de artículos obtenidos en cada base de datos.

Tras remover artículos duplicados detectados automáticamente por el gestor de referencias Mendeley, se obtuvieron 3841 registros únicos (Figura 11).

Para este total de registros se revisó el título y resumen del artículo, descartando 3468 artículos que no contenían información relevante, según nuestro criterio de inclusión (ver Figura 11). Además, 6 artículos fueron descartados ya que no se logró recuperar el resumen, y 4 más debido a que el artículo no se encontró disponible. El resto de los artículos (363) fueron explorados en su contenido. La bibliografía de los 363 artículos puede ser descargada en formato *ris* [aquí](#).

El criterio de inclusión fue que el artículo estudiara la expresión o función de un receptor/receptores en alguna etapa del linaje oligodendroglial. Se incluyeron artículos que evaluaran la expresión de ARNm. Sin embargo, es importante aclarar que la proteína receptora pudiese no ser expresada pese a la presencia de ARNm (Nie et al., 2006).

De manera importante, los artículos de revisión, artículos sobre receptores en otros tipos celulares, y artículos de temas generales del sistema nervioso fueron descartados.

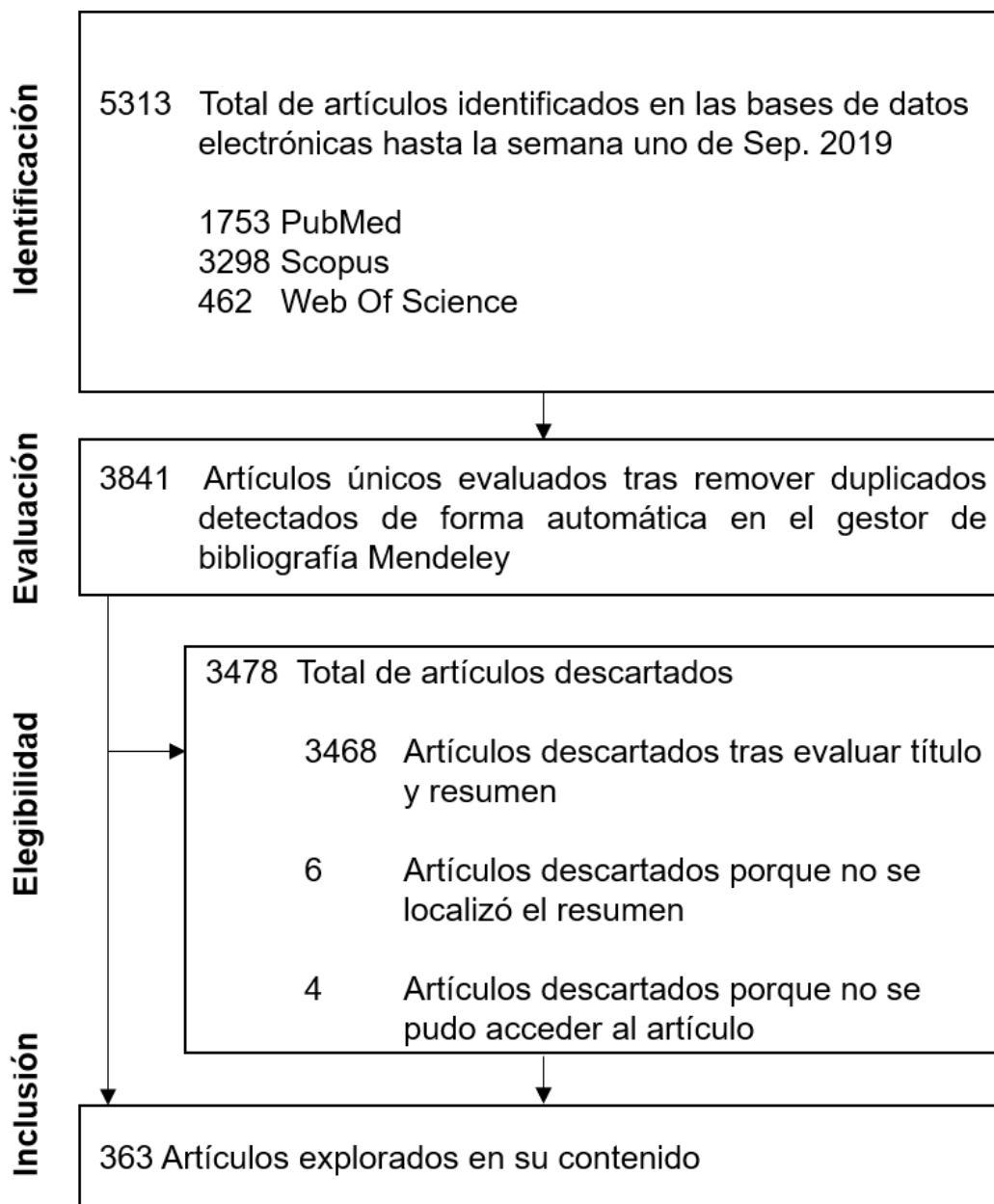


Figura 11 **Diagrama de flujo para encontrar artículos de interés.** Este diagrama resume los pasos de búsqueda, recopilación y evaluación de artículos relevantes para este trabajo, siguiendo las pautas de PRISMA.

De los 363 artículos restantes, 188 estudian receptores tipo GPCR, 130 son reportes de receptores tipo RTK, 63 estudian receptores tipo LGIC, 45 son artículos que hablan de receptores tipo STK, 14 son estudios de receptores RTP, y 15 reportan receptores catalíticos (algunos artículos aparecen en más de una categoría).

Sin embargo, se descubrió que los receptores que aparecían dentro de cada categoría englobaban una gran variedad de ligandos. Para poder representar la información de forma más significativa, se dividieron los 363 artículos en las categorías que se muestran en la Figura 12, tomando en cuenta el tipo de señal a la que responden como se describe a continuación: **receptores a neurotransmisores** (145 artículos), **receptores a factores de crecimiento** (74 artículos), y **receptores a quimiocinas** (28 artículos). El resto de los artículos (116) corresponden a varios receptores descritos en el linaje oligodendroglial que no se incluyen en ninguna de las nuevas categorías mencionadas anteriormente, por un ejemplo receptores a calcio, receptores a hormonas, y receptores a glucoproteínas.

Al ingresar la base de datos de los 363 artículos al software VOSviewer fue posible estudiar los términos presentes en título y resumen. Con esta información se generó una red de términos frecuentes (Figura 13) donde se observa que el termino OPC comienza a ser frecuente entre los años 2010-2015.

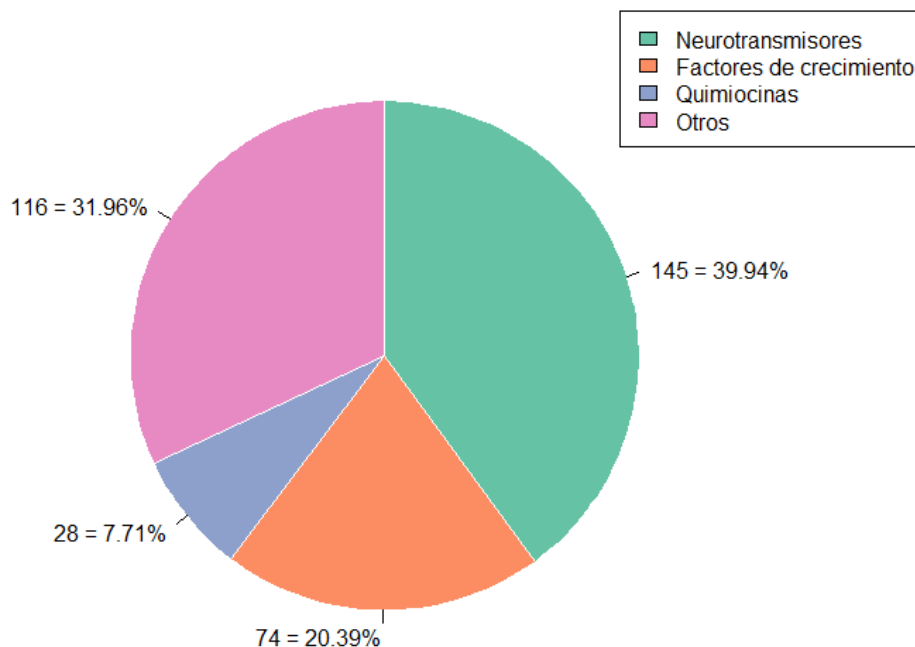


Figura 12 **Porcentaje de artículos encontrados por grupo de receptores.** El diagrama muestra el porcentaje de artículos encontrados para receptores a neurotransmisores (verde), factores de crecimiento (naranja), quimiocinas (morado), y otros (rosa). Total= 363 artículos.

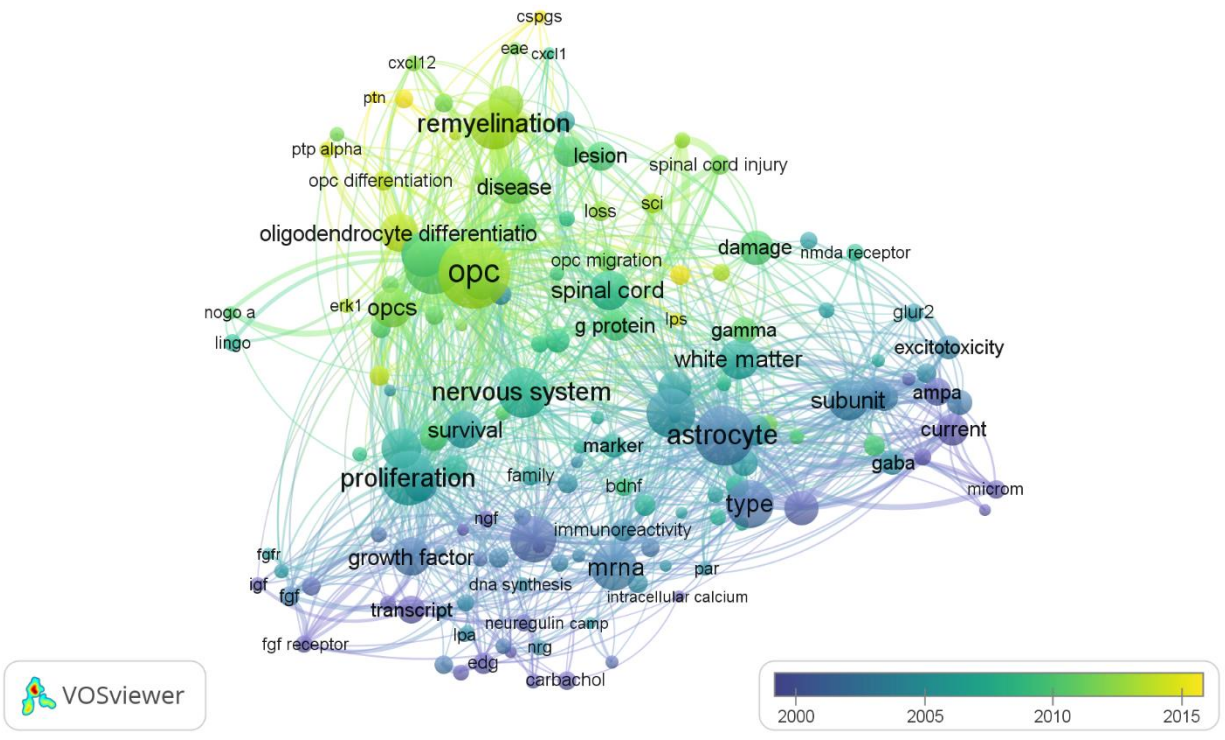


Figura 13 **Red de términos frecuentes.** Utilizando el software VOSviewer se generó una red que permite visualizar los términos más frecuentes presentes en los 363 artículos que se evaluaron para esta revisión. La escala de color muestra la evolución de términos relacionados por el año de publicación.

Del conjunto de 145 artículos sobre receptores LGICs sensibles a neurotransmisores encontrados en esta revisión, 61 corresponden a estudios de receptores al neurotransmisor glutamato (Figura 14), siendo el neurotransmisor más representado (42.06%). En segundo lugar se encuentran las purinas, y en tercer lugar los receptores a acetilcolina.

A continuación se describen con detalle los receptores a neurotransmisores encontrados, así como la información obtenida con respecto a los receptores a factores de crecimiento, que corresponden entre estos dos grupos al 60% de los artículos publicados.

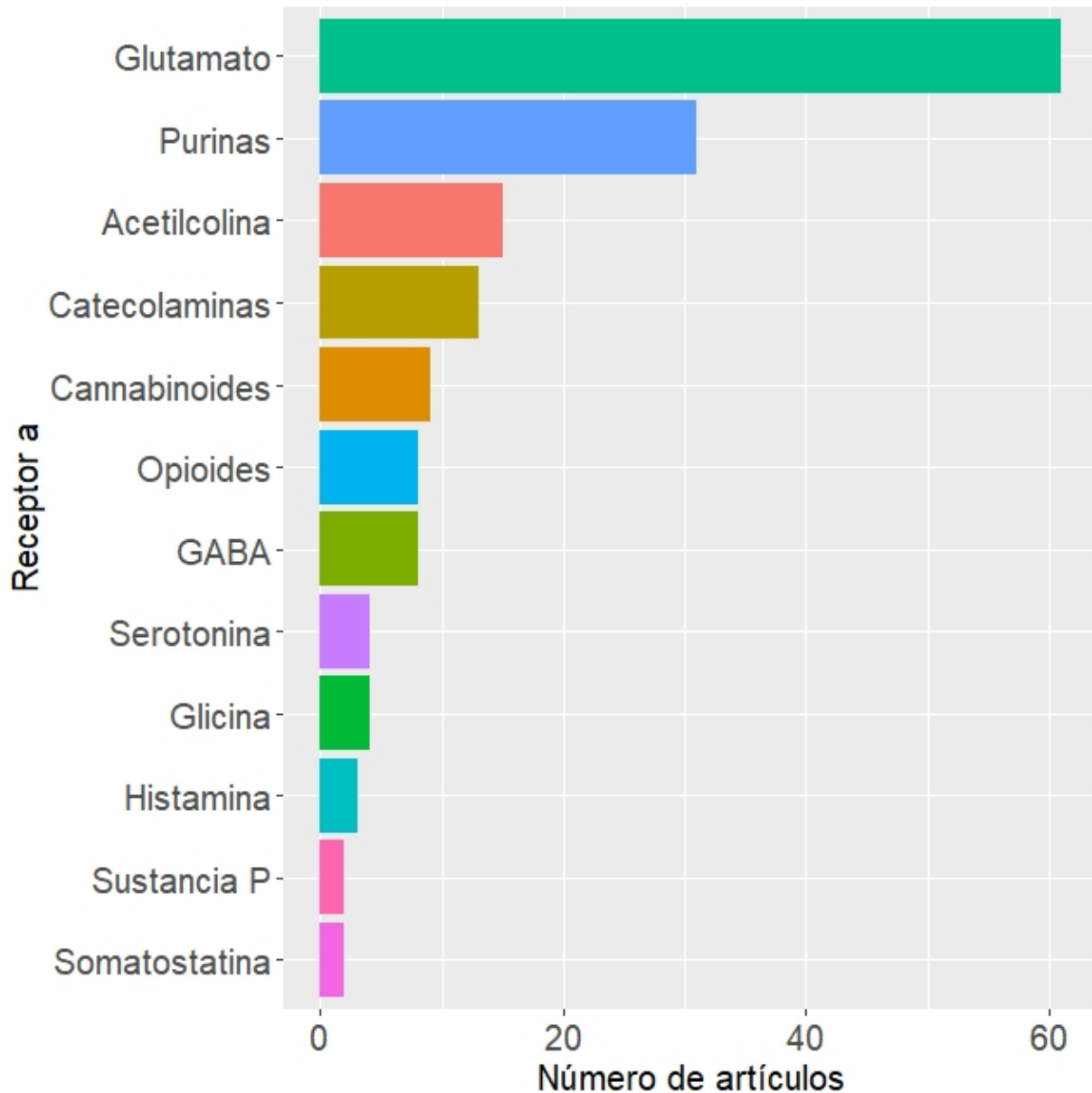


Figura 14 **Número de artículos encontrados para receptores a distintos neurotransmisores.** La gráfica de barras muestra el número de artículos encontrados para distintos receptores a neurotransmisores expresados en el linaje oligodendroglial. La literatura más abundante, recopilada con esta metodología, arrojó cerca de 60 artículos para el receptor a glutamato en el linaje oligodendroglial. GABA: ácido gamma-aminobutírico.

7. Receptores expresados en el linaje oligodendroglial

Como ya se describió, la proliferación y diferenciación de las OPCs es de suma importancia. Dichos procesos son orquestados por complejas interacciones entre las células y el ambiente que les rodea. Estas interacciones están mediadas por la expresión de receptores membranales y su activación por ligandos específicos. Por esto, la organización espacial y temporal de los receptores expresados en las células del linaje oligodendroglial es de interés.

7.1. Receptores a neurotransmisores

Las células del linaje oligodendroglial expresan una gran variedad de receptores a neurotransmisores, tanto ionotrópicos como metabotrópicos, por ejemplo: receptores a serotonina, acetilcolina, dopamina, glicina, glutamato, receptores purinérgicos, receptores a GABA y receptores adrenérgicos, entre otros (Belachew et al., 1998; Bongarzone et al., 1998; Cohen & Almazan, 1994; Fan et al., 2015; Khorchid et al., 2002; Kirischuk et al., 1995a; Pende et al., 1994; A. V. Williamson et al., 1998).

Por un lado, las OPCs son las únicas células de la extirpe glial, hasta ahora descrita, que recibe sinapsis de neuronas excitatorias e inhibitorias. En todo caso, se describe un efecto despolarizante ocasionado por los neurotransmisores GABA y glutamato (Berger et al., 1992b; D E Bergles et al., 2000; S. Lin & Bergles, 2004). Esta reacción despolarizante se ha verificado en OPCs de la materia gris y blanca, y del hipocampo humano (Dwight E. Bergles et al., 2010; Gallo et al., 2008).

Es probable que la regulación de calcio intracelular sea la señal efectora de mayor importancia en el contexto de la comunicación de neuronas y OPCs. Esto se propone porque las cascadas intracelulares activadas por distintos neurotransmisores convergen en la vía del calcio (Pitman & Young, 2016). A continuación, se revisará la información encontrada para los receptores a neurotransmisores.

7.1.1. Receptores a glutamato

La respuesta a glutamato en el linaje oligodendroglial fue descrita por primera vez en 1984, en oligodendrocitos de la médula espinal del ratón (Kettenmann et al., 1984). En la presente revisión se destaca la gran cantidad de artículos al respecto de receptores glutamatérgicos (Figura 14).

El neurotransmisor glutamato es un aminoácido reconocido por su papel excitatorio en el sistema nervioso, es precursor de GABA, y son conocidos tres distintos tipos de receptores ionotrópicos al glutamato: los receptores AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico), los NMDA (N-metil-D-aspartato) y receptores a Kainato. También se conocen tres grupos de receptores metabotrópicos: Clase I, II y III. Los receptores ionotrópicos a glutamato permiten el flujo de sodio, potasio y calcio, con diferentes permeabilidades dependiendo del subtipo de canal. Los receptores a glutamato están conformados por distintas subunidades. Se han identificado como subunidades del receptor tipo AMPA: GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4; mientras que las subunidades GluR5, GluR6, GluR7, KA1, y KA2 se han identificado para receptores tipo Kainato. Para receptores tipo NMDA se han descrito las subunidades NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A y NR3B (Traynelis et al., 2010). Los receptores metabotrópicos de clase I incluyen los subtipos mGluR1 y mGluR5, los de clase II incluyen a mGluR2 y mGluR3, y los de clase III incluyen mGluRs4, 6, 7 y 8 (Niswender & Conn, 2010).

7.1.1.1. Receptores a glutamato en OPC

En la revisión bibliográfica se encontraron artículos de receptores a glutamato expresados en el linaje oligodendroglial desde el año 1991 al 2017. De los 61 artículos encontrados, solamente dos fueron estudios realizados en rebanadas de tejido humano. El resto fueron estudios realizados en otras especies, principalmente rata. En esta revisión se encontraron reportes de receptores tipo AMPA, NMDA y Kainato, y escasos reportes de receptores metabotrópicos glutamatérgicos en OPC. La escases de reportes a receptores metabotrópicos puede deberse a que los esfuerzos se han concentrado en

estudiar la citotoxicidad por glutamato, la cual esta mediada por receptores ionotrópicos (W. B. Deng et al., 2004).

Las OPCs presentan corrientes despolarizantes ante la aplicación de Kainato y ácido quisquálico (agonista de receptores AMPA), en el nervio óptico y cerebelo de rata (Wyllie et al., 1991). La corriente despolarizante provocada por la aplicación de Kainato se observa también en las OPCs del hipocampo de rata, pero no por la aplicación de ATPA (agonista de receptores Kainato que contienen la subunidad GluR5), lo que sugiere que la corriente es producida a través de receptores Kainato sin la subunidad GluR5 (Kukley & Dietrich, 2009). Otro trabajo identificó, mediante inmunofluorescencia, la presencia de las subunidades del receptor AMPA GluR1-4 y GluR6, pero no GluR5 del receptor tipo Kainato en OPCs de corteza de rata (Holzwarth et al., 1994). Asimismo se ha descrito la presencia de la subunidad GluR2 del receptor AMPA en cultivos de OPCs (W. Deng et al., 2006; Stegmüller et al., 2003).

En el caso del receptor a NMDA, se identificaron con inmunotinción las subunidades NMDAR1, NMDAR2A y NMDAR2B. Knock-outs de NMDAR1 previenen la diferenciación de las OPCs, dependiente del mecanismo mTOR (C. Li et al., 2013).

Se ha descrito que la expresión de distintos receptores metabotrópicos a glutamato (mGluR) se expresan transitoriamente en las OPCs y son regulados a la baja en OL maduros. Se han descrito las subunidades de receptores mGluR del grupo 1 (mGluR1 y mGluR5), grupo 2 (mGluR2/3) y grupo 3 (mGluR4a) (W. Deng et al., 2004; Luyt et al., 2006, 2003).

La señal glutamatérgica esta putativamente involucrada en la regulación de calcio intracelular, expresión de genes relacionados con la proliferación, migración y diferenciación de OPCs en cultivo (Harlow et al., 2015; C. Li et al., 2013; Pende et al., 1994).

7.1.1.2. Receptores a glutamato en OL inmaduro

Los estudios de receptores glutamatérgicos en el OL inmaduro (células O4+, GalC+ o identificadas por su morfología), describen una respuesta electrofisiológica al Glutamato, AMPA y Kainato, pero no al NMDA, en ratas (Berger et al., 1992a; Heath et al., 1994).

Dichas sustancias provocan un incremento del calcio intracelular que desaparece al retirarse el calcio extracelular en OL corticales, con una respuesta más amplia ante Kainato, seguida por AMPA y Glutamato (Borges et al., 1995; Holtzclaw et al., 1995).

Subunidades reportadas incluyen GluR2-4 para receptores tipo AMPA, GluR5-7, KA1 y KA2 para receptores tipo Kainato, y NMDAR1 para receptores tipo NMDA. Los receptores NMDA son heterómeros, por lo que una subunidad no sería suficiente para constituir un receptor funcional, por lo que se sospecha que, en OL inmaduros, la mayoría de los receptores ionotrópicos son tipo AMPA y Kainato. Una observación interesante es que las subunidades GluR4-7 y NMDAR1, identificadas por inmunohistoquímica, se expresan bastante en los procesos de la célula, mientras que las subunidades GluR2-3 se expresan más en el soma (Matute et al., 1997a; Sanchez-Gomez & Matute, 1996).

Solo se encontró un reporte de receptores metabotrópicos en OL inmaduros. En ese trabajo describen la expresión de mGluR1 y mGluR5, los cuales al ser estimulados con el agonista ACPD (ácido (1S,3R)-1-amino-ciclopentano-1,3-dicarboxílico) atenúan la pérdida de mielina en la sustancia blanca tras una lesión isquémica en ratas (Jantzie et al., 2010).


Los receptores glutamatérgicos en este estadio del linaje oligodendroglial se relacionan con viabilidad celular, mientras que la toxicidad glutamatérgica se le atribuye a los receptores AMPA y Kainato (Matute et al., 1997a; Sanchez-Gomez & Matute, 1996).

7.1.1.3. Receptores a glutamato en OL maduro

En el caso de los OL maduros, los estudios encontrados (19) se han realizado en bovinos, ratas, ratones y humanos. Particularmente se encontraron dos estudios donde solamente se utilizaron ratas y ratones hembra (Brand-Schieber & Werner, 2003; E. Park et al., 2003). En su mayoría, los artículos encontrados en esta revisión bibliográfica no reportan el sexo del cual se extrajo la muestra, aquellos que si especifican el sexo suelen ser trabajos principalmente en machos, y en algunos casos, mixtos. También fue común encontrar una falta de detalles en la metodología. En muchos casos la edad de los animales era omitida.

En OLs maduros se describe la presencia de los tres tipos de receptores ionotrópicos y de receptores metabotrópicos. Se han reportado las subunidades GluR1, GluR2 y GluR3 para el receptor AMPA; y GluR5, GluR6, GluR7 y KA1 para el receptor a Kainato (Fogarty et al., 2000; Garcia-Barcina & Matute, 1996; García-Barcina & Matute, 1998). Un estudio encontró que el aminoácido glutamato en concentraciones altas ocasionaba daño celular en OL mielinizantes de la médula espinal de ratas Long-Evans, donde se detectaron las subunidades GluR3 y GluR4 (S. Li & Stys, 2000). Los efectos tóxicos del glutamato parecen ser mediados por calcio, y aunque las OPCs parecen ser más sensibles, los OLs maduros también se pueden ver afectados. El daño al soma se puede prevenir con el bloqueo de receptores tipo AMPA y Kainato, mientras que el daño a los procesos mielinizantes se puede prevenir con el bloqueo de receptores tipo NMDA (Salter & Fern, 2005a). La composición de receptores tipo NMDA en OLs maduros puede ser constituida por las subunidades NR1, NR2, NR3, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, y NR3A (Micu et al., 2006; Salter & Fern, 2005b). Se hipotetiza que las subunidades NR2C y NR2D podrían conferir mayor sensibilidad ante glutamato y glicina (Pina-Crespo et al., 2010). Al respecto de los receptores metabotrópicos, se han descrito en OL maduros la presencia de mGluR1/5 (del grupo 1) y mGluR3 (del grupo 2), a los cuales se les confiere un efecto protector ante la privación de oxígeno y glucosa (Butt et al., 2017).

En la figura 15 se muestra un resumen de las subunidades de receptores glutamatérgicos reportadas para el linaje oligodendroglial, considerando solamente los artículos incluidos en esta revisión.



	OPC	OL inmaduro	OL maduro
Receptores metabotrópicos a glutamato	Subunidades del grupo 1: mGluR1 y mGluR5, grupo 2: mGluR2/3 y grupo 3: mGluR4a	Subunidades del grupo 1: mGluR1 y mGluR5	Subunidades del grupo 1: mGluR1 y mGluR5; y del grupo 2 mGluR3
Receptores ionotrópicos tipo AMPA	Subunidades: GluR1, 2, 3, 4	Subunidades: GluR2, 3, 4	Subunidades: GluR1, 2, 3, 4
Receptores ionotrópicos tipo Kainato	Subunidades: GluR6	Subunidades: GluR5, 6, 7; KA1 y KA2	Subunidades: GluR5, 6, 7; y KA1
Receptores ionotrópicos tipo NMDA	Subunidades: NR1, NR2A y NR2B	Subunidades: NR1	Subunidades: NR1, NR2, NR3, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, y NR3A

Figura 15 **Subunidades reportadas de receptores a glutamato en el linaje oligodendroglial.** En OPC, OL inmaduros y OL maduros se reporta la presencia de los cuatro tipos de receptores glutamatérgicos. Cabe destacar que esta imagen se basa únicamente en los artículos incluidos en esta revisión, y es altamente probable que la literatura actual sea mucho más variada.

7.1.2. Receptores a GABA

El neurotransmisor GABA fue descubierto en 1950 por Eugene Roberts (Spiering, 2018). En el cerebro, GABA es reconocido como el principal neurotransmisor con actividad inhibitoria (Jembrek & Vlainic, 2015). En el sistema nervioso, GABA activa dos tipos de receptores: el receptor ionotrópico GABA_A y el receptor metabotrópico GABA_B (Jembrek & Vlainic, 2015).

El receptor GABA_A es un receptor compuesto de cinco subunidades, de ellas se han identificado 19. Estas son α 1-6, β 1-3, γ 1-3, ρ 1-3, δ , ϵ , π y θ (Ghit et al., 2021; Whiting, 2003). La mayoría de los receptores GABA_A están compuestos por dos subunidades α , dos β y una γ (Ghit et al., 2021). La combinación pentamérica de estas subunidades forma un receptor permeable a Cl⁻ tipo GABA_A (Figura 9).

El receptor GABA_B es un GPCR compuesto por las subunidades GBR1 y GBR2 (Fritzius et al., 2022).

En los oligodendrocitos, el primer reporte de la respuesta a GABA aparece en 1984 (Gilbert et al., 1984). Esta respuesta fue identificada por métodos de electrofisiología en cultivos de OL inmaduros O4+ procedentes de la médula espinal de ratón. Desde esa primera descripción se observó que, contrario a las neuronas, los oligodendrocitos responden con una despolarización ante la estimulación con GABA. Mas tarde se comprobó que esta despolarización se debe a la salida de iones Cl⁻ (von Blankenfeld et al., 1991).

7.1.2.1. Receptores a GABA en el linaje oligodendroglial

En este trabajo se recopilieron únicamente 8 artículos describiendo la presencia de receptores gabaérgicos en el linaje oligodendroglial. Estos artículos estudian oligodendrocitos en roedores. Uno de estos trabajos reporta el uso exclusivo de hembras, y otro trabajo el uso de ambos sexos, el resto de los artículos no describen el sexo utilizado. Es evidente que existen muchos más artículos estudiando el receptor a GABA en el linaje oligodendroglial. Una de las razones por las que hay poca representación de este receptor podría ser que las palabras clave utilizadas no incluyeron palabras

específicas como “neurotransmisores” o “GABA”. En seis de ocho artículos se utilizó la técnica de electrofisiología para estudiar la presencia del receptor a GABA, y tres utilizaron RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción). La respuesta a GABA se describe en oligodendrocitos del cuerpo calloso (Berger et al., 1992b), médula espinal (Pastor et al., 1995), nervio óptico (Arellano et al., 2015; Borges et al., 1995), cerebelo (Zonouzi et al., 2015), y corteza (Luyt et al., 2007a). La respuesta electrofisiológica a GABA es bloqueada por bicuculina, reproducida por el antagonista muscimol y modulada por DMCM (6,7-dimetoxi-4-etil-beta-carbolina-3-carboxilato de metilo) (Arellano et al., 2015; Borges et al., 1995; Pastor et al., 1995; A. V Williamson et al., 1998). En cultivos de OPC de ratas P1-P2, se encontraron las subunidades α 2, 3, 4 y 5; las γ 2 y 3; pero no α 1 o 6, ni δ (A. V Williamson et al., 1998). Otro estudio encontró en cultivos de OPC de ratón P7-P11 las subunidades α 1, 2, 3, 4, y 5; β 1, 2 y 3; y γ 1, 2, y 3; mientras que a P21-29 se redujo la expresión de α 2 y 5, y de la subunidad γ 2; se incrementó la expresión de α 3 y 4, y apareció la subunidad δ (Balía et al., 2015). En estudios posteriores a esta revisión, un trabajo conducido en nuestro laboratorio reporta que las células del linaje oligodendroglial de ratas recién nacidas expresan receptores tipo GABA_A compuestos por las subunidades α 3, β 2, y γ 1 (Ordaz et al., 2021). En el caso del receptor metabotrópico a GABA, se reporta la expresión de ambas subunidades (GBR1 y GBR2) en OPC y OL inmaduros provenientes de ratas P2, siendo la subunidad GBR1 mayormente expresada en OPC (Luyt et al., 2007a). En el mismo trabajo se encontró que GABA_B está negativamente acoplado a la adenil ciclasa. Al respecto de su función, el receptor GABA_A ha sido asociado con la proliferación y diferenciación en el linaje oligodendroglial (Zonouzi et al., 2015). Esto es de suma importancia ya que se ha descrito la presencia de sinapsis entre OPC y neuronas (S. C. Lin & Bergles, 2004). Esta interacción con las neuronas modula la expresión del receptor GABA_A en OL mielinizantes del nervio óptico (Arellano et al., 2015).

7.1.3. Receptores a purinas

Las purinas (ej. adenosina y ATP (adenosina trifosfato)) son moléculas que son reconocidas por los receptores purinérgicos (Huang et al., 2021). Estos receptores se

dividen en dos clases: P1 y P2. Los receptores P1 son también llamados receptores a adenosina y son del tipo GPCR. Estos receptores incluyen cuatro subtipos: A1, A2A, A2B y A3 (Zarrinmayeh & Territo, 2020). Los receptores P2 son agrupados en P2X y P2Y. Los P2X son del tipo LGIC, e incluyen siete subtipos: P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6, P2X7. Los P2Y son de tipo GPCR e incluyen 8 subtipos: P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13, y P2Y14 (Zarrinmayeh & Territo, 2020). Algunas de las fuentes de purinas en el sistema nervioso son 1) derrame de ATP por células dañadas, 2) liberación de vesículas sinápticas con ATP, 3) liberación de ATP desde segmentos de axón lejos de las sinapsis, y 3) liberación de ATP por astrocitos (Welsh & Kucenas, 2018). Por lo que las células del linaje oligodendroglial podrían fácilmente encontrarse en contacto con dicha molécula. La respuesta a purinas se describió en el linaje oligodendroglial en 1993 (Kastritsis & McCarthy, 1993). Aunque desde 1991 se describió la presencia de receptores A1 en fracciones membranales mielínicas provenientes del cerebro de cerdo (Casado et al., 1991). En el caso de la adenosina, ésta molécula puede incrementar en el medio extracelular en consecuencia a la actividad neural y en casos de hipoxia e isquemia (Newby, 1991). La adenosina no tiene las características estándar de los neurotransmisores, ya que no es almacenada en vesículas ni es liberada por exocitosis (Fredholm et al., 2005). En cambio, la adenosina participa en la regulación de la liberación de neurotransmisores y en la excitabilidad neural (Cunha, 2001).

7.1.3.1. Receptores a purinas en el linaje oligodendroglial

La presencia de receptores purinérgicos se detectó en el linaje oligodendroglial al estudiar con fluorescencia el movimiento de calcio en respuesta ante ATP (Kirischuk et al., 1995a), y al aplicar suramina, un antagonista no específico de receptores P2, la respuesta de fluorescencia de calcio disminuyó, indicando la presencia de esta clase de receptores (Kirischuk et al., 1995b). En OL inmaduros, la ausencia de neuronas regula a la baja la respuesta ante ATP, como lo evidenció la medición de calcio intracelular (He et al., 1996a). Técnicas como la inmunohistoquímica, RT-PCR, Western blot, hibridación in situ, medición de calcio intracelular, electrofisiología, y el desarrollo de animales transgénicos han sido utilizadas para detectar receptores purinérgicos en el linaje

oligodendroglial. Los artículos encontrados en la presente revisión brindan evidencia de que los receptores A1, A2A, A2B, A3, P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X7, P2Y1, P2Y2, y P2Y4 se expresan en OPC (Agresti et al., 2005; Stevens et al., 2002). Así mismo, receptores como A1, A2A, A2B, A3, P2X7, P2Y1, y P2Y12 se expresan en OL inmaduros (Amadio et al., 2014; Coppi et al., 2013; Domercq et al., 2010a; Gonzalez-Fernandez et al., 2014; Moran-Jimenez & Matute, 2000; Othman et al., 2003). En OL mielinizantes se describe la presencia de los receptores purinérgicos A1, P2X7 y P2Y12 (Amadio et al., 2006; Yu et al., 2008). Siendo los P2X7 los receptores relacionados con procesos hipóxicos e isquémicos en oligodendrocitos (Domercq et al., 2010b; L.-Y. Wang et al., 2009), y están siendo considerados en el desarrollo de terapias para condiciones cerebrovasculares (Cisneros-Mejorado et al., 2020). En 11 de los 31 artículos clasificados dentro de la categoría de receptores purinérgicos, se reporta la presencia del receptor huérfano GPR17 en el linaje oligodendroglial (Ceruti et al., 2011). Este receptor se clasificó dentro de los receptores purinérgicos ya que responde al nucleótido uracilo. Su expresión parece aumentar conforme el OL madura (Fumagalli et al., 2011).

7.1.4. Otros receptores a neurotransmisores

Además de los receptores mencionados; se han descrito receptores colinérgicos de tipo muscarínico en OPC, OL inmaduro y OL mielinizante del cerebro de rata (Cohen et al., 1996; T. I. Gudz et al., 2002; He et al., 1996b). En dichos estadios celulares se han descrito los cinco tipos de receptores muscarínicos (M1, M2, M3, M4, y M5) (De Angelis et al., 2012a; Ragheb et al., 2001). OPC del cuerpo calloso expresan subunidades del receptor colinérgico tipo nicotínico $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ y $\alpha 7$, y $\beta 2$ y $\beta 4$ (Rogers et al., 2001).

Entre los receptores a catecolaminas se han descrito los receptores β -adrenérgicos en OL inmaduros pero no en OPC (Ventimiglia et al., 1987). Mientras que los receptores adrenérgicos tipo $\alpha 1$ (subtipos α -1A, α -1B y α -1D) se han descrito a lo largo del linaje oligodendroglial (Khorchid et al., 2002; Nakadate et al., 2006).

Receptores dopaminérgicos tipo D3 se expresan en OPC y OL inmaduro (positivo al marcador O1) (Bongarzone et al., 1998), mientras que los de tipo D2 se encontraron en OL mielinizantes de la materia blanca (Howard et al., 1998).

En lo que respecta a los receptores cannabinoides, ambos subtipos (CB1 y CB2) han sido descritos en el linaje oligodendroglial (Bernal-Chico et al., 2015; Mato et al., 2009). Acerca de los receptores opioides, los receptores tipo mu y kappa se expresan a lo largo del linaje oligodendroglial (Stiene-Martin et al., 2001; Tryoen-Toth et al., 2000). Los de tipo delta parecen estar ausentes (Tryoen-Toth et al., 1998).

Entre los receptores a neurotransmisores para los que se encontraron pocos artículos tenemos los receptores a serotonina, glicina, histamina, y sustancia P. En OL provenientes de tejido humano se ha detectado la presencia de receptores a serotonina tipo 5HT2A, 5HT2B y 5HT2C (Haley et al., 2015; Schaumburg et al., 2008). Receptores de glicina GlyR se reportan en OPC y OL inmaduro (Belachew et al., 2000). Los OL maduros de rata muestran incremento de calcio intracelular ante la aplicación de histamina (He et al., 1996b). Es de interés mencionar que los receptores a sustancia P no han sido muy estudiados pese a que se ha reportado respuesta a esta sustancia en OPC y OL inmaduro (Heath et al., 1994; Marriott & Wilkin, 1993).

7.2. Receptores a citocinas

Las citocinas son un grupo diverso de proteínas o péptidos que desempeñan funciones cruciales en la señalización y comunicación celular dentro del sistema inmunitario y otros tejidos (J. X. Lin & Leonard, 2019). Si bien las citocinas son conocidas principalmente por sus funciones en el sistema inmunitario, también desempeñan funciones importantes en el SNC y SNP (Becher et al., 2017; Hopkins & Rothwell, 1995). Las citocinas en el SNC son producidas por varios tipos de células, incluidas la microglía, los astrocitos y las propias neuronas (Benveniste, 1998; Rothhammer & Quintana, 2015). Existe gran diversidad en las moléculas que forman parte de las citocinas. Se incluyen por ejemplo a las interleucinas, quimiocinas, interferones y factores de crecimiento (Hopkins & Rothwell, 1995). En la presente revisión, se prestó especial atención a dos miembros específicos del grupo de las citocinas: factores de crecimiento y quimiocinas. Esto se debe a que, como se muestra en la Figura 12, se encontraron numerosos artículos que documentan la presencia de receptores para ambos grupos. Por esto, a continuación se abordarán los hallazgos de los receptores reportados para el linaje oligodendroglial de factores de crecimiento y quimiocinas.

7.2.1. Receptores a factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son un grupo amplio de moléculas que participan en el crecimiento y diferenciación celular. La actividad de los factores de crecimiento varía de acuerdo al tipo celular y estadio de maduración (Litwack, 2022). Existen muchas clases de factores de crecimiento, y de hecho no existe un consenso para clasificarlos (Sherbet, 2011). En la presente revisión se encontraron 74 artículos clasificados como artículos que estudian la presencia de receptores a factores de crecimiento en el linaje oligodendroglial. El ~88% de los artículos estudiaron la presencia de receptores en cultivos celulares, y el ~69.5% fueron estudios en ratas. El área más estudiada fue la corteza, seguida por la médula espinal y el nervio óptico. Algunos artículos no eran específicos al respecto de las áreas estudiadas. Para resumir los receptores encontrados en esta revisión se presenta la tabla 2. Cabe destacar que los receptores más reportados fueron los receptores erbB2, erbB3, erbB4, p75, trkB y trkC. Estos receptores están implicados en funciones como la proliferación (Kumar et al., 1998), migración (Ortega et al., 2012), maduración (S. K. Park et al., 2001), y mielinización (Wong et al., 2013a).

Receptor	Ligando(s)	Estadio	Hallazgo	Fuente
BMPRIA	Proteínas morfogenéticas óseas	OL mielinizante (CNPasa+)	Identificaron con inmunohistoquímica la presencia del receptor.	(Miyagi et al., 2012)
BMPRI B	Proteínas morfogenéticas óseas	OL mielinizante (CNPasa+)	Identificaron con inmunohistoquímica la presencia del receptor.	(Miyagi et al., 2012)
BMPRII	Proteínas morfogenéticas óseas	OL mielinizante (CNPasa+)	Identificaron con inmunohistoquímica la presencia del receptor.	(Miyagi et al., 2012)
c-kit	Factor de células madre	OPC (A2B5+)	Identifican transcritos del receptor c-kit tipo tirosinacinas con RT-PCR en cultivos celulares y en extracto de corteza y cerebelo de rata.	(Ida Jr. et al., 1993)
erbB1	Varios, por ejemplo: factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformante alfa	OL inmaduro (GalC+)	Prueban con inmunohistoquímica la presencia del receptor erbB1 en cultivos del lóbulo temporal de pacientes epilépticos.	(Deadwyler et al., 2000)
erbB2	Proteína LINGO-1, no se ha identificado un factor de crecimiento que	Linaje oligodendroglial (A2B5+, O4+, O1+)	Muestran la presencia de erbB2 en el linaje oligodendroglial, además sugieren que estos tienen	(Canoll et al., 1996; Lee et al., 2014)

	active erB2 específicamente		una función mitótica y estimulan la diferenciación.	
erB3	Neurregulina-1 y neurregulina-2	OPC/OL inmaduro (A2B5+, O4+)	Describen la presencia de transcritos para el receptor erB3 en OLs de cultivo de rata con RT-PCR	(Flores et al., 2000; Pinkas-Kramarski et al., 1997)
erB4	Varios, por ejemplo: Neurregulina1 a 3	OPC/OL inmaduro (A2B5+, O4+)	Localizan a los receptores erB4 en OLs de cultivo de rata, y se le relaciona con supervivencia celular mediado por la vía PI3-quinasa/Akt.	(Flores et al., 2000; C. Xu et al., 2012)
FGFR1	Varios miembros de los factores de crecimiento de fibroblastos dependiendo de la isoforma	Linaje oligodendroglial (A2B5+, O4+, MBP+)	Encuentran que el factor de crecimiento de fibroblastos 9 (FGF-9) incrementa expresión de FGFR1 y que FGF-9 activa señales mitóticas.	(Cohen & Chandross, 2000; Fortin et al., 2005)
FGFR2	Varios miembros de los factores de crecimiento de fibroblastos dependiendo de la isoforma	Linaje oligodendroglial (A2B5+, O4+, MBP+)	Encuentran que el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)-9 disminuye la expresión de FGFR2 y que FGF-9 estimula el crecimiento de extensiones citoplasmáticas a través de la activación de FGFR2.	(Cohen & Chandross, 2000; Fortin et al., 2005)
FGFR3	Varios miembros de los factores de crecimiento de fibroblastos dependiendo de la isoforma	Linaje oligodendroglial (A2B5+, O4+, MBP+)	Encuentran que FGF-8 y FGF-17 inhiben diferenciación celular a través de la activación de FDFR3.	(Cohen & Chandross, 2000; Fortin et al., 2005)
FGFR4	Varios miembros de los factores de crecimiento de fibroblastos dependiendo de la isoforma	OPC/OL inmaduro (A2B5+, O1+)	Localizan la presencia del receptor FGFR4 con inmunohistoquímica en cultivos del linaje oligodendroglial.	Cohen & Chandross, 2000)
GFR-Alfa1	Factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales	OPC (A2B5+)	Identifican transcritos para el receptor GFR-Alfa1 que podrían estar implicados en la proliferación celular.	(Strelau & Unsicker, 1999)
HGFR (c-Met)	Factor de crecimiento de hepatocitos	Linaje oligodendroglial (A2B5+, O1+, MBP+)	Demuestran la presencia de c-Met con Western-blot, y encuentran que su ligando estimula la proliferación en OPCs.	(Yan & Rivkees, 2002)
IGF-I	Insulina, factor de crecimiento similar a la insulina I y II	OPC (A2B5+)	En cultivos de OPCs de la médula espinal de ratas Wistar se encontró con inmunohistoquímica la presencia del receptor IGF-I.	(Hu et al., 2012)
Receptor a insulina	Insulina, factor de crecimiento similar a la insulina I y II	OPC (NSP4+)	Reportan el RNA mensajero para el receptor a insulina en	(Baron-Van Evercooren et al., 1991)

			OPCs de ratas Wistar prenatales.	
p75	Neurotrofinas: Grupo de factores de crecimiento que incluye al factor de crecimiento nervioso	OL inmaduro y mielinizante (O1+, MBP+)	Encuentran con inmunohistoquímica la presencia del receptor p75, describen que la activación de este receptor induce apoptosis mediante la activación de Rac GTPasa.	(Harrington et al., 2002a)
PDGFR-Beta	Factores de crecimiento derivados de plaquetas	OL inmaduro (GalC+)	Describen la presencia del receptor PDGFR-Beta con inmunohistoquímica en cultivos de rata.	(Grinspan et al., 1990)
PDGFR-Alfa	Factores de crecimiento derivados de plaquetas	Linaje oligodendroglial (PDGFR+, O4+, MBP+)	Encuentran que la estimulación de receptores muscarínicos incrementa los transcritos de PDGFR-Alfa en cultivos del linaje de oligodendroglial (De Angelis et al., 2012b) y que OPCs de la médula espinal de ratones E14 expresan el receptor (Dziembowska et al., 2005).	(De Angelis et al., 2012b; Dziembowska et al., 2005)
Ret	Factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales	OPC (A2B5+)	Utilizaron dos líneas celulares (OLI-neu y OLN-93) y describen que en ambas líneas se encontraron transcritos para el receptor Ret. La aplicación de su ligando promueve proliferación celular.	(Strelau & Unsicker, 1999)
trkA	Factor de crecimiento nervioso, neurotrofina 4 y 5	Linaje oligodendroglial (A2B5+, O4+, MBP+)	La expresión de trkA, evaluada con Western blot, incrementa durante la diferenciación de OPCs a OLs.	(Kavanaugh et al., 2000)
trkB	Factor neurotrófico derivado del cerebro, neurotrofina 4 y 5	Linaje oligodendroglial (NG2+, CC1+)	Encontraron RNA mensajero del receptor trkB en OPC, OL, y en células de Schwann (Frisen et al., 1993); y expresión del receptor con inmunohistoquímica (Vondran et al., 2010).	(Frisen et al., 1993; Vondran et al., 2010)
TrkC	Neurotrofina-3	Linaje oligodendroglial (A2B5+, O4+, MBP+)	La expresión de trkC, evaluada con Western blot, disminuye durante la diferenciación de OPCs a OLs.	(Kavanaugh et al., 2000; Kumar et al., 1998)
VEGFR2	Factor de crecimiento endotelial vascular	Pre-OL (O4+)	Con la técnica de Western blot encuentran que el receptor VEGFR2 se expresa en OLs derivados de células madre hematopoyéticas de humano.	(Choi et al., 2018)

VEGFR3	Factor de crecimiento endotelial vascular	Pre-OL (PDGFR+, A2B5+)	Encuentran expresión de VEGFR3, con inmunohistoquímica, en el nervio óptico de ratones E16.	(Le Bras et al., 2006)
---------------	---	------------------------	---	------------------------

Tabla 2 **Receptores a factores de crecimiento en el linaje oligodendroglial**. En total se encontraron reportes para 29 receptores expresados en el linaje oligodendroglial. La columna “estadio” se refiere a en qué célula del linaje oligodendroglial se expresa el receptor y el o los anticuerpo(s) empleado(s) para identificar las células.

7.2.2. Receptores a quimiocinas

Las quimiocinas son un subconjunto de citocinas conocidas por su papel en la migración y el reclutamiento de células inmunitarias (Laing & Secombes, 2004). En el sistema nervioso, las quimiocinas participan en eventos inflamatorios, modulación de sinapsis, neurodesarrollo, y en la migración, proliferación y diferenciación de células gliales y neurales (Adriana Bajetto et al., 2001; Sowa & Tokarski, 2021). Su nomenclatura se basa en su estructura proteica. Se les asigna su nombre según la distancia entre residuos de cisteína (Cys; representados con la letra C), y los aminoácidos ubicados entre los residuos Cys (representados con la letra X) (Watson et al., 2020). Así se obtiene que los nombres de las quimiocinas comiencen con: CC, CXC, XC y CX3C. Las quimiocinas tienen dos tipos de receptores: receptores convencionales a quimiocinas (cCKRs), y receptores no convencionales a quimiocinas (ACKRs) (C. E. Hughes & Nibbs, 2018). Los receptores de quimiocinas convencionales generalmente actúan a través de las vías típicas mediadas por proteínas G, se dividen además en cuatro subgrupos en función de sus preferencias de unión a ligandos (A Bajetto et al., 2001). Estos subgrupos son:

- Receptores a quimiocinas CXC (CXCR): Este grupo incluye 6 distintos receptores: CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5 y CXCR6.
- Receptores de quimiocinas CC (CCR): Este grupo incluye a los receptores CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11.
- Receptor de quimiocina CX3C 1 (CX3CR1): este receptor se une a la única quimiocina CX3C conocida (CX3CL1).
- XCR1: este receptor se une a las quimiocinas XCL1 y XCL2.

Los receptores no convencionales a quimiocinas comparten similitudes estructurales con los receptores de quimiocinas convencionales pero que no emiten señales a través de

las vías típicas mediadas por proteínas G. En cambio, estos receptores actúan modulando la disponibilidad y la actividad de las quimiocinas en lugar de inducir respuestas celulares. Este grupo incluye cuatro receptores (C. E. Hughes & Nibbs, 2018):

- ACKR1: es un receptor expresado en eritrocitos y células endoteliales.
- ACKR2: se expresa predominantemente en las células endoteliales linfáticas.
- ACKR3: se une a un subconjunto de quimiocinas CXC, incluida CXCL12.
- ACKR4: se expresa en células endoteliales linfáticas, células de músculo liso y otros tipos de células.

Algunas quimiocinas se unen a múltiples receptores, por lo que la especificidad de ligando varía en cada caso (C. E. Hughes & Nibbs, 2018).

De los 28 artículos de receptores a quimiocinas encontrados en esta revisión, 5 son estudios realizados en muestras de tejido humano. El 18% estudiaron la presencia de receptores en rebanadas, y el resto de los trabajos (82%) fueron realizados en cultivos celulares. En esta revisión se encontraron principalmente reportes para los receptores CXCR2, CXCR4, y CXCR7, los cuales pertenecen al grupo CXC (CXCRs) (C. E. Hughes & Nibbs, 2018). En el linaje oligodendroglial, los receptores CXCR2, CXCR4, y CXCR7 participan en procesos de migración, proliferación, diferenciación, y maduración (Watson et al., 2020). En el linaje oligodendroglial solamente se han reportado receptores pertenecientes al grupo de receptores convencionales (S. Maysami, 2006).

En la tabla 3 se resumen los receptores a quimiocinas encontrados en esta revisión.

Receptor	Ligando(s)	Estadio	Hallazgo	Fuente
CCR1	CCL3, CCL5, CCL7, CCL13, CCL14, CCL15, CCL23	OPC (A2B5+)	Encontraron con inmunofluorescencia que las OPCs expresan el receptor CCR1, pero no el CCR5. CCL3 es un ligando para ambos receptores, y en este estudio la migración de OPCs fue inhibida por CCL3.	(Nguyen et al., 2003)
CCR3	CCL8, CCL11, CCL24, CCL26	OPC (A2B5+)	Con RT-PCR encontraron transcritos de CCR3, pero no de CCR1, CCR2, CCR4 o	(Samaneh Maysami et al., 2006)

			CCR5. La presencia de CCR3 fue confirmada con inmunofluorescencia.	
CXCR1	CXCL8	OPC/pre-OL (A2B5+/O4+)	Con RT-PCR se encontraron transcritos para CXCR1 en OPCs de la línea celular CG4 (Nguyen & Stangel, 2001), y con inmunohistoquímica se describió la presencia del receptor CXCR1 en OPC y pre-OL (Omari et al., 2005).	(Nguyen & Stangel, 2001; Omari et al., 2005)
CXCR2	CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7, and CXCL8	Linaje Oligodendroglial (A2B5+/O4+/CNPase+)	Se identificó la presencia del receptor CXCR2 con RT-PCR, inmunohistoquímica y Western blot en el linaje oligodendroglial. La estimulación del receptor con CXCL1 inhibe migración en OPCs.	(Omari et al., 2006a; Tirota et al., 2011; Tsai et al., 2002)
CXCR3	CXCL9, CXCL10, CXCL11	OPC/pre-OL (A2B5+/O4+)	Se identificó con inmunohistoquímica que OPCs y pre-OL expresan CXCR3 en la médula espinal de fetos humanos (Omari et al., 2005), y con Western blot en OPCs de la línea celular humana H7 (Tirota et al. 2012).	(Omari et al., 2005; Tirota et al., 2012)
CXCR4	CXCL12	OPC (A2B5+/NG2+)	Además de identificar OPCs que expresan CXCR4, se encontró que su estimulación con CXCL12 regula proliferación, migración y diferenciación, y que la expresión de CXCR4 disminuye conforme OPCs maduran.	(Dziembowska et al., 2005; Kadi et al., 2006a; S. Maysami et al., 2006; Patel et al., 2010)
CXCR7	CXCL11, CXCL12	OPC (A2B5+/NG2+)	Se demostró con diversas técnicas que los OPCs expresan	(Gottle et al., 2010; Kremer et al., 2016; Y. Li et

			CXCR7 y se le relaciona con maduración celular.	al., 2015; Yuan et al., 2018)
--	--	--	---	-------------------------------

Tabla 3 **Receptores a quimiocinas en el linaje oligodendroglial.** En total se encontraron reportes para 6 distintos receptores expresados en el linaje oligodendroglial. La columna “estadio” se refiere a en qué célula del linaje oligodendroglial se expresa el receptor y el o los anticuerpo(s) empleado(s) para identificar las células.

Discusión y conclusión

Como se observa en la Figura 2, dependiendo del estadio del linaje oligodendroglial diversas funciones celulares como la proliferación, migración, diferenciación y mielinización predominan. Cada función celular se lleva a cabo en consecuencia a complejas interacciones. En la presente revisión se encontró que las células del linaje oligodendroglial expresan una gran variedad de receptores a distintas moléculas que les permite interactuar con el ambiente que les rodea.

Primero, fueron descritos los receptores a neurotransmisores. La mayoría de los neurotransmisores son producidos dentro de las neuronas (Hyman, 2005), y ha sido descrito que las neuronas establecen sinapsis con las OPCs (D E Bergles et al., 2000). La señalización de neuronas a OPCs no solo es mediada por la sinapsis, las OPCs pueden entrar en contacto con distintos neurotransmisores que se encuentren en el ambiente debido al derrame de los mismos (Vélez-Fort et al., 2010). En la presente revisión se encontraron una gran cantidad de receptores a glutamato expresados en todos los estadios del linaje oligodendroglial, esto implica cierta susceptibilidad ante la toxicidad por glutamato que se produce en situaciones isquémicas, derrames cerebrales, y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson o la esclerosis múltiple (Lau & Tymianski, 2010; Matute et al., 1997b; Yoshioka et al., 1995). En condiciones normales, la señalización mediada por receptores a glutamato se relaciona con la migración de OPCs promovida por la activación de receptores NMDA (T. Gudz et al., 2006; Xiao et al., 2013), y la supervivencia de las OPCs mediada por receptores tipo AMPA (Kougioumtzidou et al., 2017). Por otro lado, se encontraron también artículos que hablan al respecto de los receptores gabaérgicos en el linaje oligodendroglial. En los

oligodendrocitos, la concentración de iones de cloruro dentro de la célula suele ser alta. Como resultado, cuando el GABA se une a sus receptores ionotrópicos, provoca la salida de iones de cloruro debido al gradiente de concentración. Esta salida de iones de cloruro despolariza la membrana celular, lo que da como resultado una respuesta despolarizante al GABA en lugar de la hiperpolarización típicamente observada en las neuronas (Butt, 2006; Verkhratsky & Kettenmann, 1996). La estimulación de receptores GABA_A se ha relacionado con proliferación (Zonouzi et al., 2015), mientras que la estimulación de receptores GABA_B se ha relacionado con la migración (Luyt et al., 2007b). El papel de los receptores GABA en los oligodendrocitos es un área de investigación en progreso, y su relevancia en la salud y la enfermedad aún se está dilucidando (Habermacher et al., 2019), sin embargo avances se han logrado en identificar moléculas que podrían influir de forma positiva procesos relacionados con la remielinización (Reyes-Haro et al., 2021). La despolarización ocasionada por GABA y glutamato activa receptores de calcio voltaje-dependientes (Kirchhoff & Kettenmann, 1992), cuya activación fomenta los procesos de maduración y mielinización (Cheli et al., 2015). En el caso de otros neurotransmisores, se mencionaron receptores a purinas, receptores colinérgicos, receptores a catecolaminas, receptores dopaminérgicos, receptores a cannabinoides, serotonina, glicina, histamina y sustancia P. En muchos de estos casos, los neurotransmisores en los oligodendrocitos pueden influir en la señalización del calcio intracelular (Soliven, 2001), no solamente a través de VOCCs sino también por activación de GPCRs que producen IP₃, provocando la salida de calcio de los reservorios intracelulares (Pitman & Young, 2016). Por lo que pareciera ser que las señales emitidas por las neuronas hacia los oligodendrocitos a través de los neurotransmisores converge en la regulación de calcio intracelular, regulando diversos procesos fisiológicos (Paez & Lyons, 2020).

En el caso de las citocinas, se encontraron numerosos reportes para factores de crecimiento y quimiocinas. Los factores de crecimiento son en su mayoría reconocidos por receptores ligados a enzimas, los cuales fueron descritos previamente en este trabajo. Los receptores a factores de crecimiento más reportados encontrados en este trabajo fueron erbB2, erbB3, erbB4, trkB, trkC y p75, los primeros cinco son receptores tipo tirosina-cinasa (RTKs) que activa vías de señalización que activan promotores de expresión génica (Thiriet, 2012c), mientras que p75 es un receptor de la familia de

receptores del factor de necrosis tumoral, receptor transmembranal que al ser activado experimenta cambios conformacionales que activa vías que regulan la expresión génica (Heller & Krönke, 1994). En el contexto de los oligodendrocitos, la actividad de receptores a factores de crecimiento se relaciona con la migración, proliferación y mielinización tanto en el desarrollo como en la etapa adulta (Dubois-Dalcq & Murray, 2000; Ortega et al., 2012; Wong et al., 2013b). Incluso, los RTKs modulan a los VOCCs, convergiendo de esta forma en las vías de señalización activadas por el calcio (Paez et al., 2010). La activación de receptores p75 se relaciona con procesos apoptóticos en oligodendrocitos (Casaccia-Bonofil et al., 1996; Harrington et al., 2002b), sin embargo esta función sigue siendo cuestionada (Althaus et al., 1997; Starkey et al., 2001).

En el caso de los receptores a quimiocinas, los receptores más reportados fueron del grupo CXCRs, los cuales son GPCRs. Estos receptores tienen relevancia en patologías ya que promueven la migración (Tian et al., 2018), mielinización y remielinización (Kadi et al., 2006b; Patel et al., 2010), y son expresados y regulados a la alta en oligodendrocitos cerca de lesiones en esclerosis múltiple (Omari et al., 2006b, 2005). En el caso de la infección por el virus del herpes simple tipo 1 (infección asociada a la incidencia de la enfermedad de Alzheimer), los astrocitos reactivos, neuronas y microglía sintetizan una gran variedad de citocinas y quimiocinas que pueden ser detectados por receptores expresados en oligodendrocitos (Mielcarska et al., 2021).

Durante la revisión de los artículos se observó que la mayoría de los estudios utilizaron machos. Diferencias a nivel celular debidas al sexo se han descrito antes. Por ejemplo, el análisis de inmunoprecipitación del heterómero D1-D2 del receptor a dopamina reveló diferencias por sexo en el núcleo accumbens de ratas (Hasbi et al., 2020); las hembras de ratón expresan más receptores opioides tipo Mu en la corteza cingulada anterior y en la corteza somatosensorial primaria (Zamfir et al., 2022); la microglía de machos de ratón presenta mayor expresión de receptores purinérgicos, y existen diferencias debidas al sexo en sus propiedades electrofisiológicas (Guneykaya et al., 2018). También se han descrito diferencias debidas al sexo para receptores GABA_A de neuronas (Mir et al., 2020), así como para receptores glutamatérgicos tipo AMPA (Mir et al., 2020), y para receptores a serotonina (L Zhang et al., 1999). Sería bastante interesante explorar

diferencias relacionadas con el sexo en la expresión de receptores en células del linaje oligodendroglial.

En conclusión, esta revisión destaca la importancia de los receptores de neurotransmisores y receptores de citocinas en los oligodendrocitos. Estos receptores permiten la comunicación bidireccional entre los oligodendrocitos y las neuronas, así como la influencia de las señales químicas en la diferenciación, formación y mantenimiento de la mielina. A medida que continuamos explorando el papel de estos receptores en la salud y las enfermedades del sistema nervioso, se abre el camino para nuevas investigaciones y posibles terapias dirigidas a las patologías que involucran a las células del linaje oligodendroglial.

Referencias

- Agresti, C., Meomartini, M. E., Amadio, S., Ambrosini, E., Serafini, B., Franchini, L., ... Visentin, S. (2005). Metabotropic P2 receptor activation regulates oligodendrocyte progenitor migration and development. *GLIA*, *50*(2), 132–144.
<https://doi.org/10.1002/glia.20160>
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). Signaling through Enzyme-Linked Cell-Surface Receptors. Retrieved from
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26822/>
- Alexander, S., Mathie, A., & Peters, J. (2011). Catalytic Receptors. *British Journal of Pharmacology*, *164*(Suppl 1), S189–S212. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01649_7.x
- Alghamdi, B., & Fern, R. (2015). Phenotype overlap in glial cell populations: astroglia, oligodendroglia and NG-2(+) cells. *Frontiers in Neuroanatomy*, *9*, 49.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00049>
- Almeida, R. G., & Lyons, D. A. (2017). On myelinated axon plasticity and neuronal circuit formation and function. *Journal of Neuroscience*, *37*(42), 10023–10034.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3185-16.2017>
- Alonso, A., Sasin, J., Bottini, N., Friedberg, I., Friedberg, I., Osterman, A., ... Mustelin, T. (2004, June 11). Protein tyrosine phosphatases in the human genome. *Cell*. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.05.018>
- Althaus, H. H., Hempel, R., Klöppner, S., Engel, J., Schmidt-Schultz, T., Kruska, L., & Heumann, R. (1997). Nerve growth factor signal transduction in mature pig oligodendrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, *50*(5), 729–742.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19971201\)50:5<729::AID-JNR10>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19971201)50:5<729::AID-JNR10>3.0.CO;2-X)
- Amadio, S., Parisi, C., Montilli, C., Carrubba, A. S., Apolloni, S., & Volonté, C. (2014). P2Yreceptor on the verge of a neuroinflammatory breakdown. *Mediators of Inflammation*, *2014*. <https://doi.org/10.1155/2014/975849>
- Amadio, S., Tramini, G., Martorana, A., Viscomi, M. T., Sancesario, G., Bernardi, G., & Volonte, C. (2006). Oligodendrocytes express P2Y12 metabotropic receptor in

- adult rat brain. *Neuroscience*, 141(3), 1171–1180.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.05.058>
- Arellano, R. O., Sanchez-Gomez, M. V., Alberdi, E., Canedo-Antelo, M., Chara, J. C., Palomino, A., ... Matute, C. (2015). Axon-to-Glia Interaction Regulates GABAA Receptor Expression in Oligodendrocytes. *Molecular Pharmacology*, 89(1), 63–74.
<https://doi.org/10.1124/mol.115.100594>
- Bajetto, A, Bonavia, R., Barbero, S., Florio, T., & Schettini, G. (2001). Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 22(3), 147–184. <https://doi.org/10.1006/frne.2001.0214>
- Bajetto, Adriana, Bonavia, R., Barbero, S., Florio, T., & Schettini, G. (2001). Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 22(3), 147–184. <https://doi.org/10.1006/frne.2001.0214>
- Balia, M., Velez-Fort, M., Passlick, S., Schafer, C., Audinat, E., Steinhauser, C., ... Angulo, M. C. (2015). Postnatal down-regulation of the GABAA receptor gamma2 subunit in neocortical NG2 cells accompanies synaptic-to-extrasynaptic switch in the GABAergic transmission mode. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 25(4), 1114–1123. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht309>
- Barateiro, A., Brites, D., & Fernandes, A. (2016). Oligodendrocyte Development and Myelination in Neurodevelopment: Molecular Mechanisms in Health and Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 22(6), 656–679.
<https://doi.org/10.2174/1381612822666151204000636>
- Barateiro, A., & Fernandes, A. (2014). Temporal oligodendrocyte lineage progression: In vitro models of proliferation, differentiation and myelination. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1843(9), 1917–1929.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.04.018>
- Barker, B. S., Young, G. T., Soubrane, C. H., Stephens, G. J., Stevens, E. B., & Patel, M. K. (2017). Ion Channels. In *Conn's Translational Neuroscience* (pp. 11–43). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802381-5.00002-6>
- Barnett, S. C., & Lington, C. (2013). Myelination: Do astrocytes play a role? *Neuroscientist*, 19(5), 442–450. <https://doi.org/10.1177/1073858412465655>
- Baron-Van Evercooren, A., Olichon-Berthe, C., Kowalski, A., Visciano, G., & Van

- Obberghen, E. (1991). Expression of IGF-I and insulin receptor genes in the rat central nervous system: A developmental, regional, and cellular analysis. *Journal of Neuroscience Research*, 28(2), 244–253. <https://doi.org/10.1002/jnr.490280212>
- Becher, B., Spath, S., & Goverman, J. (2017, January 1). Cytokine networks in neuroinflammation. *Nature Reviews Immunology*. Nat Rev Immunol. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.123>
- Belachew, S., Malgrange, B., Rigo, J.-M., Register, B., Leprince, P., Hans, G., ... Moonen, G. (2000). Glycine triggers an intracellular calcium influx in oligodendrocyte progenitor cells which is mediated by the activation of both the ionotropic glycine receptor and Na⁺-dependent transporters. *European Journal of Neuroscience*, 12(6), 1924–1930. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00085.x>
- Belachew, S., Rogister, B., Rigo, J. M., Malgrange, B., Mazy-Servais, C., Xhaufaire, G., ... Moonen, G. (1998). Cultured oligodendrocyte progenitors derived from cerebral cortex express a glycine receptor which is pharmacologically distinct from the neuronal isoform. *The European Journal of Neuroscience*, 10(11), 3556–3564. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00369.x>
- Benveniste, E. N. (1998, December 1). Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Pergamon. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(98\)00015-X](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(98)00015-X)
- Berger, T., Walz, W., Schnitzer, J., & Kettenmann, H. (1992a). GABA- and glutamate-activated currents in glial cells of the mouse corpus callosum slice. *Journal of Neuroscience Research*, 31(1), 21–27. <https://doi.org/10.1002/jnr.490310104>
- Berger, T., Walz, W., Schnitzer, J., & Kettenmann, H. (1992b). GABA- and glutamate-activated currents in glial cells of the mouse corpus callosum slice. *Journal of Neuroscience Research*, 31(1), 21–27. <https://doi.org/10.1002/jnr.490310104>
- Bergles, D E, Roberts, J. D., Somogyi, P., & Jahr, C. E. (2000). Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature*, 405(6783), 187–191. <https://doi.org/10.1038/35012083>
- Bergles, Dwight E., Jabs, R., & Steinhäuser, C. (2010, May). Neuron-glia synapses in the brain. *Brain Research Reviews*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.12.003>

- Bernal-Chico, A., Canedo, M., Manterola, A., Victoria Sanchez-Gomez, M., Perez-Samartin, A., Rodriguez-Puertas, R., ... Mato, S. (2015). Blockade of monoacylglycerol lipase inhibits oligodendrocyte excitotoxicity and prevents demyelination in vivo. *Glia*, 63(1), 163–176. <https://doi.org/10.1002/glia.22742>
- Bongarzone, E. R., Howard, S. G., Schonmann, V., & Campagnoni, A. T. (1998). Identification of the dopamine D3 receptor in oligodendrocyte precursors: potential role in regulating differentiation and myelin formation. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(14), 5344–5353.
- Borges, K., Wolswijk, G., Ohlemeyer, C., & Kettenmann, H. (1995). Adult-rat optic-nerve oligodendrocyte progenitor cells express a distinct repertoire of voltage-gated and ligand-gated ion channels. *JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH*, 40(5), 591–605. <https://doi.org/10.1002/jnr.490400504>
- Boulanger, J. J., & Messier, C. (2014). From precursors to myelinating oligodendrocytes: Contribution of intrinsic and extrinsic factors to white matter plasticity in the adult brain. *Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.03.063>
- Brackenbury, W. J. (2016). Ion Channels in Cancer. *Ion Channels in Health and Disease*, 131–163. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802002-9.00006-6>
- Brand-Schieber, E., & Werner, P. (2003). AMPA/kainate receptors in mouse spinal cord cell-specific display of receptor subunits by oligodendrocytes and astrocytes and at the nodes of Ranvier. *Glia*, 42(1), 12–24. <https://doi.org/10.1002/glia.10136>
- Bronson, S. E., & Konradi, C. (2010). Second-Messenger Cascades. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 20, pp. 447–460). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374767-9.00026-3>
- Butt, A. M. (2006). Neurotransmitter-mediated calcium signalling in oligodendrocyte physiology and pathology. *Glia*, 54(7), 666–675. <https://doi.org/10.1002/glia.20424>
- Butt, A. M., Vanzulli, I., Papanikolaou, M., De La Rocha, I. C., & Hawkins, V. E. (2017). Metabotropic Glutamate Receptors Protect Oligodendrocytes from Acute Ischemia in the Mouse Optic Nerve. *Neurochemical Research*, 42(9), 2468–2478.
<https://doi.org/10.1007/s11064-017-2220-1>

- Canoll, P. D., Musacchio, J. M., Hardy, R., Reynolds, R., Marchionni, M. A., & Salzer, J. L. (1996). GGF/neuregulin is a neuronal signal that promotes the proliferation and survival and inhibits the differentiation of oligodendrocyte progenitors. *Neuron*, 17(2), 229–243. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80155-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80155-5)
- Casaccia-Bonnet, P., Carter, B. D., Dobrowsky, R. T., & Chao, M. V. (1996). Death of oligodendrocytes mediated by the interaction of nerve growth factor with its receptor p75. *Nature*, 383(6602), 716–719. <https://doi.org/10.1038/383716a0>
- Casado, V., Mallol, J., Lluís, C., Franco, R., & Canela, E. I. (1991). Adenosine receptors in myelin fractions and subfractions: the effect of the agonist (R)-phenylisopropyladenosine on myelin membrane microviscosity. *Journal of Neurochemistry*, 57(5), 1623–1629. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb06360.x>
- Ceruti, S., Viganò, F., Boda, E., Ferrario, S., Magni, G., Boccazzi, M., ... Abbracchio, M. P. (2011). Expression of the new P2Y-like receptor GPR17 during oligodendrocyte precursor cell maturation regulates sensitivity to ATP-induced death. *GLIA*, 59(3), 363–378. <https://doi.org/10.1002/glia.21107>
- Cheli, V. T., Santiago González, D. A., Spreuer, V., & Paez, P. M. (2015). Voltage-gated Ca⁺⁺ entry promotes oligodendrocyte progenitor cell maturation and myelination in vitro. *Experimental Neurology*, 265, 69–83. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.12.012>
- Choi, E. H., Xu, Y., Medynets, M., Monaco, M. C. G., Major, E. O., Nath, A., & Wang, T. (2018). Activated T cells induce proliferation of oligodendrocyte progenitor cells via release of vascular endothelial cell growth factor-A. *GLIA*, 66(11), 2503–2513. <https://doi.org/10.1002/glia.23501>
- Cisneros-Mejorado, A. J., Pérez-Samartín, A., Domercq, M., Arellano, R. O., Gottlieb, M., Koch-Nolte, F., & Matute, C. (2020, June 18). P2X7 Receptors as a Therapeutic Target in Cerebrovascular Diseases. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. *Front Mol Neurosci*. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00092>
- Cohen, R. I., & Almazan, G. (1994). Rat Oligodendrocytes Express Muscarinic Receptors Coupled to Phosphoinositide Hydrolysis and Adenylyl Cyclase. *European Journal of Neuroscience*, 6(7), 1213–1224.

<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1994.tb00620.x>

- Cohen, R. I., & Chandross, K. J. (2000). Fibroblast growth factor-9 modulates the expression of myelin related proteins and multiple fibroblast growth factor receptors in developing oligodendrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, *61*(3), 273–287. [https://doi.org/10.1002/1097-4547\(20000801\)61:3<273::AID-JNR5>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1097-4547(20000801)61:3<273::AID-JNR5>3.0.CO;2-I)
- Cohen, R. I., MolinaHolgado, E., & Almazan, G. (1996). Carbachol stimulates c-fos expression and proliferation in oligodendrocyte progenitors. *MOLECULAR BRAIN RESEARCH*, *43*(1–2), 193–201. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(96\)00176-3](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(96)00176-3)
- Coppi, E., Cellai, L., Maraula, G., Pugliese, A. M., & Pedata, F. (2013). Adenosine A2A receptors inhibit delayed rectifier potassium currents and cell differentiation in primary purified oligodendrocyte cultures. *Neuropharmacology*, *73*, 301–310. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.035>
- Cunha, R. A. (2001, February 1). Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: Different roles, different sources and different receptors. *Neurochemistry International*. *Neurochem Int.* [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(00\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(00)00034-6)
- Czopka, T., Ffrench-Constant, C., & Lyons, D. A. (2013). Individual oligodendrocytes have only a few hours in which to generate new myelin sheaths invivo. *Developmental Cell*, *25*(6), 599–609. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.05.013>
- Dawson, M. R. L. L., Polito, A., Levine, J. M., & Reynolds, R. (2003). NG2-expressing glial progenitor cells: An abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *24*(2), 476–488. [https://doi.org/10.1016/S1044-7431\(03\)00210-0](https://doi.org/10.1016/S1044-7431(03)00210-0)
- De Angelis, F., Bernardo, A., Magnaghi, V., Minghetti, L., & Tata, A. M. (2012a). Muscarinic receptor subtypes as potential targets to modulate oligodendrocyte progenitor survival, proliferation, and differentiation. *Developmental Neurobiology*, *72*(5), 713–728. <https://doi.org/10.1002/dneu.20976>
- De Angelis, F., Bernardo, A., Magnaghi, V., Minghetti, L., & Tata, A. M. (2012b). Muscarinic receptor subtypes as potential targets to modulate oligodendrocyte progenitor survival, proliferation, and differentiation. *Developmental Neurobiology*, *72*(5), 713–728. <https://doi.org/10.1002/dneu.20976>

- Deadwyler, G. D., Pouly, S., Antel, J. P., & Devries, G. H. (2000). Neuregulins and ErbB receptor expression in adult human oligodendrocytes. *GLIA*, 32(3), 304–312.
[https://doi.org/10.1002/1098-1136\(200012\)32:3<304::AID-GLIA90>3.3.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1098-1136(200012)32:3<304::AID-GLIA90>3.3.CO;2-Q)
- Del Rio Hortega, P. (1922). ¿Son homologables la glia de escasas radiaciones y la célula de schwann? *Boletín de La Sociedad Española de Biología*, 1–4.
- Del Rio Hortega, P. (1928). Tercera aportación al conocimiento morfológico e interpretación funcional de la oligodendroglía, (Museo Nacional de Ciencias Naturales).
- Deng, W. B., Wang, H., Rosenberg, P. A., Volpe, J. J., & Jensen, F. E. (2004). Role of metabotropic glutamate receptors in oligodendrocyte excitotoxicity and oxidative stress. *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA*, 101(20), 7751–7756.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0307850101>
- Deng, W., Neve, R. L., Rosenberg, P. A., Volpe, J. J., & Jensen, F. E. (2006). Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor subunit composition and cAMP-response element-binding protein regulate oligodendrocyte excitotoxicity. *The Journal of Biological Chemistry*, 281(47), 36004–36011.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M606459200>
- Deng, W., Wang, H., Rosenberg, P. A., Volpe, J. J., & Jensen, F. E. (2004). Role of metabotropic glutamate receptors in oligodendrocyte excitotoxicity and oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(20), 7751–7756. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307850101>
- Dimou, L., Simon, C., Kirchhoff, F., Takebayashi, H., & Götz, M. (2008). Progeny of Olig2-expressing progenitors in the gray and white matter of the adult mouse cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(41), 10434–10442.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2831-08.2008>
- Dimou, L., & Wegner, M. (2015). Oligodendroglial heterogeneity in time and space (NG2 glia in the CNS). *Neuroforum*, 21(3), 102–105.
<https://doi.org/10.1007/S12269-015-0018-0>
- Domercq, M., Perez-Samartin, A., Aparicio, D., Alberdi, E., Pampliega, O., & Matute, C.

- (2010a). P2X7 receptors mediate ischemic damage to oligodendrocytes. *Glia*, 58(6), 730–740. <https://doi.org/10.1002/glia.20958>
- Domercq, M., Perez-Samartin, A., Aparicio, D., Alberdi, E., Pampliega, O., & Matute, C. (2010b). P2X7 receptors mediate ischemic damage to oligodendrocytes. *Glia*, 58(6), 730–740. <https://doi.org/10.1002/glia.20958>
- Dubois-Dalcq, M., & Murray, K. (2000). Why are growth factors important in oligodendrocyte physiology? *Pathologie Biologie*, 48(1), 80–86. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10729915/>
- Duc, N. M., Kim, H. R., & Chung, K. Y. (2015). Structural mechanism of G protein activation by G protein-coupled receptor. *European Journal of Pharmacology*, 763, 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.016>
- Dziembowska, M., Tham, T. N., Lau, P., Vitry, S., Lazarini, F., & Dubois-Dalcq, M. (2005). A role for CXCR4 signaling in survival and migration of neural and oligodendrocyte precursors. *GLIA*, 50(3), 258–269. <https://doi.org/10.1002/glia.20170>
- Fan, Bhatt, A., Tien, L.-T. T., Zheng, B., Simpson, K. L., Lin, R. C. S. S., ... Pang, Y. (2015). Exposure to serotonin adversely affects oligodendrocyte development and myelination in vitro. *Journal of Neurochemistry*, 133(4), 532–543. <https://doi.org/10.1111/jnc.12988>
- Fletcher, A. (2017, June 1). The cell membrane and receptors. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2017.03.005>
- Flores, A. I., Mallon, B. S., Matsui, T., Ogawa, W., Rosenzweig, A., Okamoto, T., & Macklin, W. B. (2000). Akt-mediated survival of oligodendrocytes induced by neuregulins. *Journal of Neuroscience*, 20(20), 7622–7630. Retrieved from <https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0034667559&partnerID=40&md5=2f12e6ccbac7f6470bda6e288a7ad90f>
- Fogarty, D. J., Perez-Cerda, F., & Matute, C. (2000). KA1-like kainate receptor subunit immunoreactivity in neurons and glia using a novel anti-peptide antibody. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 81(1–2), 164–176. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(00\)00179-0](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(00)00179-0)
- Fortin, D., Rom, E., Sun, H. J., Yayon, A., & Bansal, R. (2005). Distinct fibroblast growth

- factor (FGF)/FGF receptor signaling pairs initiate diverse cellular responses in the oligodendrocyte lineage. *JOURNAL OF NEUROSCIENCE*, 25(32), 7470–7479.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2120-05.2005>
- Franklin, R. J. M., & Ffrench-Constant, C. (2017, December 1). Regenerating CNS myelin - From mechanisms to experimental medicines. *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.136>
- Fredholm, B. B., Chen, J. F., Cunha, R. A., Svenningsson, P., & Vaugeois, J. M. (2005). Adenosine and Brain Function. *International Review of Neurobiology*, 63, 191–270.
[https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(05\)63007-3](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(05)63007-3)
- Frisen, J., Verge, v m k, Fried, K., Risling, M., Persson, H., Trotter, J., ... Lindholm, D. (1993). CHARACTERIZATION OF GLIAL TRKB RECEPTORS - DIFFERENTIAL RESPONSE TO INJURY IN THE CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEMS. *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA*, 90(11), 4971–4975.
<https://doi.org/10.1073/pnas.90.11.4971>
- Fritzius, T., Stawarski, M., Isogai, S., & Bettler, B. (2022). Structural Basis of GABAB Receptor Regulation and Signaling. In *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Vol. 52, pp. 19–37). Curr Top Behav Neurosci.
https://doi.org/10.1007/7854_2020_147
- Fruttiger, M., Karlsson, L., Hall, A. C., Abramsson, A., Calver, A. R., Boström, H., ... Richardson, W. D. (1999). Defective oligodendrocyte development and severe hypomyelination in PDGF-A knockout mice. *Development*, 126(3), 457–467.
<https://doi.org/10.1242/dev.126.3.457>
- Fumagalli, M., Daniele, S., Lecca, D., Lee, P., R., Parravicini, C., ... Abbracchio, M. P. (2011). Phenotypic Changes, Signaling Pathway, and Functional Correlates of GPR17-expressing Neural Precursor Cells during Oligodendrocyte Differentiation. *JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*, 286(12), 10593–10604.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.162867>
- Gallo, V., Mangin, J. M., Kukley, M., & Dietrich, D. (2008). Synapses on NG2-expressing progenitors in the brain: Multiple functions? *Journal of Physiology*. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.158436>

- Garcia-Barcina, J. M., & Matute, C. (1996). Expression of kainate-selective glutamate receptor subunits in glial cells of the adult bovine white matter. *The European Journal of Neuroscience*, *8*(11), 2379–2387. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1996.tb01201.x>
- García-Barcina, J. M., & Matute, C. (1998). AMPA-selective glutamate receptor subunits in glial cells of the adult bovine white matter. *Molecular Brain Research*, *53*(1–2), 270–276. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(97\)00318-5](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(97)00318-5)
- Gard, A. L., & Pfeiffer, S. E. (1990). Two proliferative stages of the oligodendrocyte lineage (A2B5+O4- and O4+GalC-) under different mitogenic control. *Neuron*, *5*(5), 615–625. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(90\)90216-3](https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90216-3)
- Ghit, A., Assal, D., Al-Shami, A. S., & Hussein, D. E. E. (2021). GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00224-0>
- Gilbert, P., Kettenmann, H., & Schachner, M. (1984). γ -aminobutyric acid directly depolarizes cultured oligodendrocytes. *Journal of Neuroscience*, *4*(2), 561–569. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.04-02-00561.1984>
- Goldman, S. A., & Kuypers, N. J. (2015). How to make an oligodendrocyte. *Development*, *142*(23), 3983–3995. <https://doi.org/10.1242/dev.126409>
- Gonzalez-Fernandez, E., Sanchez-Gomez, M. V., Perez-Samartin, A., Arellano, R. O., & Matute, C. (2014). A3 Adenosine receptors mediate oligodendrocyte death and ischemic damage to optic nerve. *Glia*, *62*(2), 199–216. <https://doi.org/10.1002/glia.22599>
- Gottle, P., Kremer, D., Jander, S., Odemis, V., Engele, J., Hartung, H.-P., & Kury, P. (2010). Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation. *Annals of Neurology*, *68*(6), 915–924. <https://doi.org/10.1002/ana.22214>
- Götz, M. (2013). Biology and Function of Glial Cells BT - Neurosciences - From Molecule to Behavior: a university textbook. In C. G. Galizia & P.-M. Lledo (Eds.) (pp. 163–177). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-10769-6_9
- Grinspan, j b, Reddy, u r, Stern, j l, Hardy, M., Williams, M., Baird, L., & Pleasure, D. (1990). Oligodendroglia Express PDGF β -Receptor Protein and Are Stimulated to

Proliferate by PDGF. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, 19104, United States.

<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb42382.x>

Gudz, T. I., Schneider, T. E., Haas, T. A., & Macklin, W. B. (2002). Myelin proteolipid protein forms a complex with integrins and may participate in integrin receptor signalling in oligodendrocytes. *Journal of Neuroscience*, *22*(17), 7398–7407.

Retrieved from [https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-](https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0036759150&partnerID=40&md5=6650d9da067586a55a7f774526c0c992)

[0036759150&partnerID=40&md5=6650d9da067586a55a7f774526c0c992](https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0036759150&partnerID=40&md5=6650d9da067586a55a7f774526c0c992)

Gudz, T., Komuro, H., & Macklin, W. B. (2006). Glutamate stimulates oligodendrocyte progenitor migration mediated via an alphav integrin/myelin proteolipid protein complex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(9), 2458–2466. [https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4054-](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4054-05.2006)

[05.2006](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4054-05.2006)

Guneykaya, D., Ivanov, A., Hernandez, D. P., Haage, V., Wojtas, B., Meyer, N., ... Wolf, S. A. (2018). Transcriptional and Translational Differences of Microglia from Male and Female Brains. *Cell Reports*, *24*(10), 2773-2783.e6.

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.08.001>

Habermacher, C., Angulo, M. C., & Benamer, N. (2019, November 1). Glutamate versus GABA in neuron–oligodendroglia communication. *GLIA*. John Wiley & Sons, Ltd.

<https://doi.org/10.1002/glia.23618>

Haley, S. A., O'Hara, B. A., Nelson, C. D. S., Brittingham, F. L. P., Henriksen, K. J., Stopa, E. G., & Atwood, W. J. (2015). Human polyomavirus receptor distribution in brain parenchyma contrasts with receptor distribution in kidney and choroid plexus. *The American Journal of Pathology*, *185*(8), 2246–2258.

<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.003>

<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.003>

Hardy, R. J., & Friedrich, V. L. (1996). Oligodendrocyte progenitors are generated throughout the embryonic mouse brain, but differentiate in restricted foci.

Development, *122*(7), 2059–2069.

Harlow, D. E., Saul, K. E., Komuro, H., & Macklin, W. B. (2015). Myelin Proteolipid Protein Complexes with alphav Integrin and AMPA Receptors In Vivo and Regulates AMPA-Dependent Oligodendrocyte Progenitor Cell Migration through

- the Modulation of Cell-Surface GluR2 Expression. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(34), 12018–12032.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5151-14.2015>
- Harrington, A. W., Kim, J. Y., & Yoon, S. O. (2002a). Activation of Rac GTPase by p75 is necessary for c-jun N-terminal kinase-mediated apoptosis. *Journal of Neuroscience*, 22(1), 156–166. Retrieved from
<https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0036140118&partnerID=40&md5=e01e5578d59a3551a94966fe14307bee>
- Harrington, A. W., Kim, J. Y., & Yoon, S. O. (2002b). Activation of Rac GTPase by p75 is necessary for c-jun N-terminal kinase-mediated apoptosis. *Journal of Neuroscience*, 22(1), 156–166. Retrieved from
<https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0036140118&partnerID=40&md5=e01e5578d59a3551a94966fe14307bee>
- Hasbi, A., Nguyen, T., Rahal, H., Manduca, J. D., Miksys, S., Tyndale, R. F., ... George, S. R. (2020). Sex difference in dopamine D1-D2 receptor complex expression and signaling affects depression-and anxiety-like behaviors. *Biology of Sex Differences*, 11(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00285-9>
- He, M., Howe, D. G., & McCarthy, K. D. (1996a). Oligodendroglial signal transduction systems are regulated by neuronal contact. *Journal of Neurochemistry*, 67(4), 1491–1499. Retrieved from <https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0029788776&partnerID=40&md5=f939552d0d0d63bbc6ecdc12d504f807>
- He, M., Howe, D. G., & McCarthy, K. D. (1996b). Oligodendroglial signal transduction systems are regulated by neuronal contact. *Journal of Neurochemistry*, 67(4), 1491–1499. Retrieved from <https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0029788776&partnerID=40&md5=f939552d0d0d63bbc6ecdc12d504f807>
- Heath, M. J., Womack, M. D., & MacDermott, A. B. (1994). Substance P elevates intracellular calcium in both neurons and glial cells from the dorsal horn of the spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, 72(3), 1192–1198.
<https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.3.1192>
- Heller, R. A., & Krönke, M. (1994, July 7). Tumor necrosis factor receptor-mediated signaling pathways. *Journal of Cell Biology*. The Rockefeller University Press.

<https://doi.org/10.1083/jcb.126.1.5>

Herbert, A. L., & Monk, K. R. (2017, February). Advances in myelinating glial cell development. *Current Opinion in Neurobiology*.

<https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.11.003>

Holtzclaw, L. A., Gallo, V., & Russell, J. T. (1995). AMPA receptors shape Ca²⁺ responses in cortical oligodendrocyte progenitors and CG-4 cells. *Journal of Neuroscience Research*, 42(1), 124–130. <https://doi.org/10.1002/jnr.490420114>

Holzwarth, J. A., Gibbons, S. J., Brorson, J. R., Philipson, L. H., & Miller, R. J. (1994). Glutamate receptor agonists stimulate diverse calcium responses in different types of cultured rat cortical glial cells. *Journal of Neuroscience*, 14(4), 1879–1891.

Retrieved from <https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0028271338&partnerID=40&md5=8ff779845decdf2f03e2474cab509aac>

Hopkins, S. J., & Rothwell, N. J. (1995, February 1). Cytokines and the nervous system I: expression and recognition. *Trends in Neurosciences*. Elsevier Current Trends. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)80029-2](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)80029-2)

Howard, S., Landry, C., Fisher, R., Bezouglaia, O., Handley, V., & Campagnoni, A. (1998). Postnatal localization and morphogenesis of cells expressing the dopaminergic D2 receptor gene in rat brain: expression in non-neuronal cells. *The Journal of Comparative Neurology*, 391(1), 87–98.

[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980202\)391:1<87::aid-cne8>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980202)391:1<87::aid-cne8>3.0.co;2-n)

Hu, J.-G., Wu, X.-J., Feng, Y.-F., Xi, G.-M., Wang, Z.-H., Zhou, J.-S., & Lü, H.-Z. (2012). PDGF-AA and bFGF mediate B104CM-induced proliferation of oligodendrocyte precursor cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 30(5), 1113–1118.

<https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1110>

Huang, Z., Xie, N., Illes, P., Di Virgilio, F., Ulrich, H., Semyanov, A., ... Tang, Y. (2021, December 1). From purines to purinergic signalling: molecular functions and human diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Nature Publishing Group.

<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00553-z>

Hubbard, S. R., & Till, J. H. (2000). Protein Tyrosine Kinase Structure and Function. *Annual Review of Biochemistry*, 69(1), 373–398.

<https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.69.1.373>

- Hughes, C. E., & Nibbs, R. J. B. (2018, August 1). A guide to chemokines and their receptors. *FEBS Journal*. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1111/febs.14466>
- Hughes, E. G., Kang, S. H., Fukaya, M., & Bergles, D. E. (2013). Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. *Nature Neuroscience*, *16*(6), 668–676. <https://doi.org/10.1038/nn.3390>
- Hyman, S. E. (2005, March 8). Neurotransmitters. *Current Biology: CB*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.02.037>
- Ida Jr., J. A., Dubois-Dalcq, M., & McKinnon, R. D. (1993). Expression of the receptor tyrosine kinase c-kit in oligodendrocyte progenitor cells. *Journal of Neuroscience Research*, *36*(5), 596–606. <https://doi.org/10.1002/jnr.490360512>
- Jantzie, L. L., Talos, D. M., Selip, D. B., An, L., Jackson, M. C., Folkerth, R. D., ... Jensen, F. E. (2010). Developmental regulation of group I metabotropic glutamate receptors in the premature brain and their protective role in a rodent model of periventricular leukomalacia. *Neuron Glia Biology*, *6*(4), 277–288. <https://doi.org/10.1017/S1740925X11000111>
- Jembrek, M., & Vlainic, J. (2015). GABA Receptors: Pharmacological Potential and Pitfalls. *Current Pharmaceutical Design*, *21*(34), 4943–4959. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150914121624>
- Kadi, L., Selvaraju, R., de Lys, P., Proudfoot, A. E. I., Wells, T. N. C., & Boschert, U. (2006a). Differential effects of chemokines on oligodendrocyte precursor proliferation and myelin formation in vitro. *Journal of Neuroimmunology*, *174*(1–2), 133–146. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.01.011>
- Kadi, L., Selvaraju, R., de Lys, P., Proudfoot, A. E. I., Wells, T. N. C., & Boschert, U. (2006b). Differential effects of chemokines on oligodendrocyte precursor proliferation and myelin formation in vitro. *Journal of Neuroimmunology*, *174*(1–2), 133–146. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.01.011>
- Kaller, M. S., Lazari, A., Blanco-Duque, C., Sampaio-Baptista, C., & Johansen-Berg, H. (2017). Myelin plasticity and behaviour — connecting the dots. *Current Opinion in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.09.014>
- Kastritsis, C. H., & McCarthy, K. D. (1993). Oligodendroglial lineage cells express neuroligand receptors. *Glia*, *8*(2), 106–113. <https://doi.org/10.1002/glia.440080206>

- Kavanaugh, B., Beesley, J., Itoh, T., Itoh, A., Grinspan, J., & Pleasure, D. (2000). Neurotrophin-3 (NT-3) diminishes susceptibility of the oligodendroglial lineage to AMPA glutamate receptor-mediated excitotoxicity. *Journal of Neuroscience Research*, *60*(6), 725–732. [https://doi.org/10.1002/1097-4547\(20000615\)60:6<725::AID-JNR4>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-4547(20000615)60:6<725::AID-JNR4>3.0.CO;2-V)
- Kessar, N., Fogarty, M., Iannarelli, P., Grist, M., Wegner, M., & Richardson, W. D. (2006). Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an embryonic lineage. *Nature Neuroscience*, *9*(2), 173–179. <https://doi.org/10.1038/nn1620>
- Kettenmann, H., Gilbert, P., & Schachner, M. (1984). Depolarization of cultured oligodendrocytes by glutamate and GABA. *Neuroscience Letters*, *47*(3), 271–276. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(84\)90525-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(84)90525-1)
- Khorchid, A., Cui, Q. L., Molina-Holgado, E., & Almazan, G. (2002). Developmental regulation of alpha(1A)-adrenoceptor function in rat brain oligodendrocyte cultures. *NEUROPHARMACOLOGY*, *42*(5), 685–696. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(02\)00013-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(02)00013-8)
- Kirchhoff, F., & Kettenmann, H. (1992). GABA Triggers a $[Ca^{2+}]_i$ Increase in Murine Precursor Cells of the Oligodendrocyte Lineage. *European Journal of Neuroscience*, *4*(11), 1049–1058. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1992.tb00131.x>
- Kirischuk, S., Scherer, J., Kettenmann, H., & Verkhratsky, A. (1995a). Activation of P2-purinoreceptors triggered Ca^{2+} release from InsP3-sensitive internal stores in mammalian oligodendrocytes. *The Journal of Physiology*, *483* (Pt 1, 41–57. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020566>
- Kirischuk, S., Scherer, J., Kettenmann, H., & Verkhratsky, A. (1995b). Activation of P2-purinoreceptors triggered Ca^{2+} release from InsP3-sensitive internal stores in mammalian oligodendrocytes. *The Journal of Physiology*, *483* (Pt 1, 41–57. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020566>
- Kougioumtzidou, E., Shimizu, T., Hamilton, N. B., Tohyama, K., Sprengel, R., Monyer, H., ... Richardson, W. D. (2017). Signalling through AMPA receptors on oligodendrocyte precursors promotes myelination by enhancing oligodendrocyte

- survival. *ELife*, 6. <https://doi.org/10.7554/eLife.28080>
- Kremer, D., Cui, Q.-L., Gottle, P., Kuhlmann, T., Hartung, H.-P., Antel, J., & Kury, P. (2016). CXCR7 Is Involved in Human Oligodendroglial Precursor Cell Maturation. *PloS One*, 11(1), e0146503. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146503>
- Kuhn, S., Gritti, L., Crooks, D., & Dombrowski, Y. (2019, November 1). Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond. *Cells*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cells8111424>
- Kukley, M., & Dietrich, D. (2009). Kainate receptors and signal integration by NG2 glial cells. *Neuron Glia Biology*, 5(1–2), 13–20. <https://doi.org/10.1017/S1740925X09990081>
- Kumar, S., Kahn, M. A., Dinh, L., & de Vellis, J. (1998). NT-3-mediated TrkC receptor activation promotes proliferation and cell survival of rodent progenitor oligodendrocyte cells in vitro and in vivo. *JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH*, 54(6), 754–765. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19981215\)54:6<754::AID-JNR3>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19981215)54:6<754::AID-JNR3>3.0.CO;2-K)
- Laing, K. J., & Secombes, C. J. (2004). Chemokines. *Developmental and Comparative Immunology*, 28(5), 443–460. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2003.09.006>
- Lau, A., & Tymianski, M. (2010, July). Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. Pflugers Arch. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0809-1>
- Le Bras, B., Barallobre, M.-J., Homman-Ludiye, J., Ny, A., Wyns, S., Tammela, T., ... Thomas, J.-L. (2006). VEGF-C is a trophic factor for neural progenitors in the vertebrate embryonic brain. *Nature Neuroscience*, 9(3), 340–348. <https://doi.org/10.1038/nn1646>
- Lee, Leach, M. K., Redmond, S. A., Chong, S. Y. C., Mellon, S. H., Tuck, S. J., ... Chan, J. R. (2012). A culture system to study oligodendrocyte myelination processes using engineered nanofibers. *Nature Methods*, 9(9), 917–922. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2105>
- Lee, X., Shao, Z., Sheng, G., Pepinsky, B., & Mi, S. (2014). LINGO-1 regulates oligodendrocyte differentiation by inhibiting ErbB2 translocation and activation in

- lipid rafts. *MOLECULAR AND CELLULAR NEUROSCIENCE*, 60, 36–42.
<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2014.02.006>
- Levine, J. M., Reynolds, R., & Fawcett, J. W. (2001). *The oligodendrocyte precursor cell in health and disease Review Review. TRENDS in Neurosciences* (Vol. 24). Retrieved from <http://tins.trends.com>
- Li, C., Xiao, L., Liu, X., Yang, W., Shen, W., Hu, C., ... He, C. (2013). A functional role of nmda receptor in regulating the differentiation of oligodendrocyte precursor cells and remyelination. *GLIA*, 61(5), 732–749. <https://doi.org/10.1002/glia.22469>
- Li, S., & Stys, P. K. (2000). Mechanisms of ionotropic glutamate receptor-mediated excitotoxicity in isolated spinal cord white matter. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(3), 1190–1198.
- Li, Y., Tang, G., Liu, Y., He, X., Huang, J., Lin, X., ... Wang, Y. (2015). CXCL12 Gene Therapy Ameliorates Ischemia-Induced White Matter Injury in Mouse Brain. *Stem Cells Translational Medicine*, 4(10), 1122–1130. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0074>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., ... Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. In *Journal of clinical epidemiology* (Vol. 62, pp. e1–e34). <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
- Lin, J. X., & Leonard, W. J. (2019, January 16). Fine-Tuning Cytokine Signals. *Annual Review of Immunology*. Annual Reviews. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041447>
- Lin, S., & Bergles, D. E. (2004). Synaptic signaling between GABAergic interneurons and oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature Neuroscience*, 7(1), 24–32. <https://doi.org/10.1038/nn1162>
- Lin, S. C., & Bergles, D. E. (2004). Synaptic signaling between GABAergic interneurons and oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature Neuroscience*, 7(1), 24–32. <https://doi.org/10.1038/nn1162>
- Liongue, C., Sertori, R., & Ward, A. C. (2016). Evolution of Cytokine Receptor Signaling. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 197(1), 11–18.

- <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600372>
- Litwack, G. (2022, January 1). Growth factors. *Nature*. Academic Press.
<https://doi.org/10.1038/140161a0>
- Ludwig, P. E., & M Das, J. (2019). *Histology, Glial Cells. StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441945/>
- Luyt, K., Slade, T. P., Dorward, J. J., Durant, C. F., Wu, Y., Shigemoto, R., ... Molnár, E. (2007a). Developing oligodendrocytes express functional GABAB receptors that stimulate cell proliferation and migration. *Journal of Neurochemistry*, *100*(3), 822–840. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04255.x>
- Luyt, K., Slade, T. P., Dorward, J. J., Durant, C. F., Wu, Y., Shigemoto, R., ... Molnár, E. (2007b). Developing oligodendrocytes express functional GABAB receptors that stimulate cell proliferation and migration. *Journal of Neurochemistry*, *100*(3), 822–840. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04255.x>
- Luyt, K., Váradi, A., Durant, C. F., & Molnár, E. (2006). Oligodendroglial metabotropic glutamate receptors are developmentally regulated and involved in the prevention of apoptosis. *Journal of Neurochemistry*, *99*(2), 641–656.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04103.x>
- Luyt, K., Varadi, A., & Molnar, E. (2003). Functional metabotropic glutamate receptors are expressed in oligodendrocyte progenitor cells. *Journal of Neurochemistry*, *84*(6), 1452–1464. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01661.x>
- Marriott, D. R., & Wilkin, G. P. (1993). Substance P Receptors on O-2A Progenitor Cells and Type-2 Astrocytes In Vitro. *Journal of Neurochemistry*, *61*(3), 826–834.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb03593.x>
- Martínez-Cerdeño, V., & Noctor, S. C. (2018, December 6). Neural progenitor cell terminology. *Frontiers in Neuroanatomy*. Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00104>
- Mato, S., Alberdi, E., Ledent, C., Watanabe, M., & Matute, C. (2009). CB 1 cannabinoid receptor-dependent and -independent inhibition of depolarization-induced calcium influx in oligodendrocytes. *GLIA*, *57*(3), 295–306. <https://doi.org/10.1002/glia.20757>
- Matute, C., Sanchez-Gomez, M. V, Martinez-Millan, L., & Miledi, R. (1997a). Glutamate receptor-mediated toxicity in optic nerve oligodendrocytes. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(16), 8830–8835.
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.16.8830>
- Matute, C., Sanchez-Gomez, M. V, Martinez-Millan, L., & Miledi, R. (1997b). Glutamate receptor-mediated toxicity in optic nerve oligodendrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(16), 8830–8835.
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.16.8830>
- Maysami, S. (2006). Functional characteristics of chemokine-receptor interactions in oligodendrocytes. Retrieved from
<https://research.manchester.ac.uk/en/publications/functional-characteristics-of-chemokine-receptor-interactions-in->
- Maysami, S., Nguyen, D., Zobel, F., Pitz, C., Heine, S., Hopfner, M., & Stangel, M. (2006). Modulation of rat oligodendrocyte precursor cells by the chemokine CXCL12. *Neuroreport*, 17(11), 1187–1190.
<https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000227985.92551.9a>
- Maysami, Samaneh, Nguyen, D., Zobel, F., Heine, S., Hopfner, M., & Stangel, M. (2006). Oligodendrocyte precursor cells express a functional chemokine receptor CCR3: implications for myelination. *Journal of Neuroimmunology*, 178(1–2), 17–23.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.05.021>
- Meyer, N., Richter, N., Fan, Z., Siemonsmeier, G., Pivneva, T., Jordan, P., ... Kettenmann, H. (2018). Oligodendrocytes in the Mouse Corpus Callosum Maintain Axonal Function by Delivery of Glucose. *Cell Reports*, 22(9), 2383–2394.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.022>
- Micu, I., Jiang, Q., Coderre, E., Ridsdale, A., Zhang, L., Woulfe, J., ... Stys, P. K. (2006). NMDA receptors mediate calcium accumulation in myelin during chemical ischaemia. *Nature*, 439(7079), 988–992. <https://doi.org/10.1038/nature04474>
- Mielcarska, M. B., Skowrońska, K., Wyżewski, Z., & Toka, F. N. (2021). Disrupting Neurons and Glial Cells Oneness in the Brain-The Possible Causal Role of Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1). <https://doi.org/10.3390/ijms23010242>
- Mir, F. R., Wilson, C., Cabrera Zapata, L. E., Aguayo, L. G., & Cambiasso, M. J. (2020). Gonadal hormone-independent sex differences in GABAA receptor activation in rat

- embryonic hypothalamic neurons. *British Journal of Pharmacology*, 177(13), 3075–3090. <https://doi.org/10.1111/bph.15037>
- Miron, V. E., Kuhlmann, T., & Antel Jack P., J. P. (2011). Cells of the oligodendroglial lineage, myelination, and remyelination. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.09.010>
- Miyagi, M., Mikawa, S., Sato, T., Hasegawa, T., Kobayashi, S., Matsuyama, Y., & Sato, K. (2012). BMP2, BMP4, NOGGIN, BMPRIA, BMPRIB, AND BMPRII ARE DIFFERENTIALLY EXPRESSED IN THE ADULT RAT SPINAL CORD. *NEUROSCIENCE*, 203, 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.022>
- Moran-Jimenez, M. J., & Matute, C. (2000). Immunohistochemical localization of the P2Y(1) purinergic receptor in neurons and glial cells of the central nervous system. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 78(1–2), 50–58. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(00\)00067-x](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(00)00067-x)
- Mori, S., & Leblond, C. P. (1970). Electron microscopic identification of three classes of oligodendrocytes and a preliminary study of their proliferative activity in the corpus callosum of young rats. *Journal of Comparative Neurology*, 139(1), 1–29. <https://doi.org/10.1002/cne.901390102>
- Mount, C. W., & Monje, M. (2017). Wrapped to Adapt: Experience-Dependent Myelination. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.009>
- Nakadate, K., Imamura, K., & Watanabe, Y. (2006). Cellular and subcellular localization of alpha-1 adrenoceptors in the rat visual cortex. *Neuroscience*, 141(4), 1783–1792. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.05.031>
- Nave, K.-A., & Werner, H. B. (2014). Myelination of the Nervous System: Mechanisms and Functions. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 30(1), 503–533. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100913-013101>
- Newby, A. C. (1991). Adenosine: Origin and clinical roles. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. *Adv Exp Med Biol*. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2638-8_60
- Nguyen, D., Hopfner, M., Zobel, F., Henke, U., Scherubl, H., & Stangel, M. (2003). Rat oligodendroglial cell lines express a functional receptor for the chemokine CCL3 (macrophage inflammatory protein-1alpha). *NEUROSCIENCE LETTERS*, 351(2),

- 71–74. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00875-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00875-9)
- Nguyen, D., & Stangel, M. (2001). Expression of the chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 in rat oligodendroglial cells. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 128(1), 77–81. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(01\)00128-6](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(01)00128-6)
- Nie, L., Wu, G., & Zhang, W. (2006). Correlation of mRNA expression and protein abundance affected by multiple sequence features related to translational efficiency in *Desulfovibrio vulgaris*: A quantitative analysis. *Genetics*, 174(4), 2229–2243. <https://doi.org/10.1534/genetics.106.065862>
- Nishiyama, A., Komitova, M., Suzuki, R., & Zhu, X. (2009). Polydendrocytes (NG2 cells): Multifunctional cells with lineage plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 9–22. <https://doi.org/10.1038/nrn2495>
- Niswender, C. M., & Conn, P. J. (2010, February 10). Metabotropic glutamate receptors: Physiology, pharmacology, and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533>
- Omari, K. M., John, G., Lango, R., & Raine, C. S. (2006a). Role for CXCR2 and CXCL1 on glia in multiple sclerosis. *Glia*, 53(1), 24–31. <https://doi.org/10.1002/glia.20246>
- Omari, K. M., John, G., Lango, R., & Raine, C. S. (2006b). Role for CXCR2 and CXCL1 on glia in multiple sclerosis. *Glia*, 53(1), 24–31. <https://doi.org/10.1002/glia.20246>
- Omari, K. M., John, G. R., Sealton, S. C., & Raine, C. S. (2005). CXC chemokine receptors on human oligodendrocytes: Implications for multiple sclerosis. *Brain*, 128(5), 1003–1015. <https://doi.org/10.1093/brain/awh479>
- Ordaz, R. P., Garay, E., Limon, A., Pérez-Samartín, A., Sánchez-Gómez, M. V., Robles-Martínez, L., ... Arellano, R. O. (2021). GABAA receptors expressed in oligodendrocytes cultured from the neonatal rat contain alpha 3 and gamma 1 subunits and present differential functional and pharmacological properties. *Molecular Pharmacology*, 99(2), 133–146. <https://doi.org/10.1124/MOLPHARM.120.000091>
- Ortega, M. C., Bribián, A., Peregrín, S., Gil, M. T., Marín, O., & de Castro, F. (2012). Neuregulin-1/ErbB4 signaling controls the migration of oligodendrocyte precursor cells during development. *Experimental Neurology*, 235(2), 610–620.

- <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.03.015>
- Othman, T., Yan, H., & Rivkees, S. A. (2003). Oligodendrocytes express functional A1 adenosine receptors that stimulate cellular migration. *Glia*, *44*(2), 166–172.
<https://doi.org/10.1002/glia.10281>
- Paez, P. M., Fulton, D. J., Spreur, V., Handley, V., & Campagnoni, A. T. (2010). Multiple Kinase Pathways Regulate Voltage-Dependent Ca²⁺ Influx and Migration in Oligodendrocyte Precursor Cells. *Journal of Neuroscience*, *30*(18), 6422–6433.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5086-09.2010>
- Paez, P. M., & Lyons, D. A. (2020, July 8). Calcium Signaling in the Oligodendrocyte Lineage: Regulators and Consequences. *Annual Review of Neuroscience*. Annu Rev Neurosci. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-100719-093305>
- Park, E., Liu, Y., & Fehlings, M. G. (2003). Changes in glial cell white matter AMPA receptor expression after spinal cord injury and relationship to apoptotic cell death. *Experimental Neurology*, *182*(1), 35–48. [https://doi.org/10.1016/s0014-4886\(03\)00084-0](https://doi.org/10.1016/s0014-4886(03)00084-0)
- Park, S. K., Miller, R., Krane, I., & Vartanian, T. (2001). The erbB2 gene is required for the development of terminally differentiated spinal cord oligodendrocytes. *JOURNAL OF CELL BIOLOGY*, *154*(6), 1245–1258.
<https://doi.org/10.1083/jcb.200104025>
- Pastor, A., Chvatal, A., Sykova, E., & Kettenmann, H. (1995). Glycine- and GABA-activated currents in identified glial cells of the developing rat spinal cord slice. *The European Journal of Neuroscience*, *7*(6), 1188–1198.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb01109.x>
- Patel, J. R., McCandless, E. E., Dorsey, D., & Klein, R. S. (2010). CXCR4 promotes differentiation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(24), 11062–11067. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006301107>
- Pende, M., Holtzclaw, L. A., Curtis, J. L., Russell, J. T., & Gallo, V. (1994). Glutamate regulates intracellular calcium and gene expression in oligodendrocyte progenitors through the activation of DL-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United*

- States of America*, 91(8), 3215–3219. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.8.3215>
- Penfield, W. (1924). Oligodendroglia and its relation to classical neuroglia. *Brain*, 47(4), 430–452. <https://doi.org/10.1093/brain/47.4.430>
- Pérez-Burgos, A., & Alamilla, J. (2010). El fosfatidilinositol-4,5-bifosfato y sus acciones sobre los canales iónicos. *Revista Biomédica*, 21(2), 97–107. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=25715>
- Peters, A. (2004). A fourth type of neuroglial cell in the adult central nervous system. *Journal of Neurocytology*, 33(3), 345–357. <https://doi.org/10.1023/B:NEUR.0000044195.64009.27>
- Philips, T., & Rothstein, J. D. (2017). Oligodendroglia: metabolic supporters of neurons. *Journal of Clinical Investigation*, 127(9), 3271–3280. <https://doi.org/10.1172/JCI90610>
- Pina-Crespo, J. C., Talantova, M., Micu, I., States, B., Chen, H.-S. V., Tu, S., ... Lipton, S. A. (2010). Excitatory glycine responses of CNS myelin mediated by NR1/NR3 “NMDA” receptor subunits. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(34), 11501–11505. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1593-10.2010>
- Pinkas-Kramarski, R., Eilam, R., Alroy, I., Levkowitz, G., Lonai, P., Yarden, Y., ... Yarden, Y. (1997). Differential expression of NDF/neuregulin receptors ErbB-3 and ErbB-4 and involvement in inhibition of neuronal differentiation. *ONCOGENE*, 15(23), 2803–2815. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201466>
- Pitman, K. A., & Young, K. M. (2016). Activity-dependent calcium signalling in oligodendrocyte generation. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 77, 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.05.018>
- Pouwels, P. J. W., Vanderver, A., Bernard, G., Wolf, N. I., Dreha-Kulczewski, S. F., Deoni, S. C. L., ... Barkovich, A. J. (2014, July 1). Hypomyelinating leukodystrophies: Translational research progress and prospects. *Annals of Neurology*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/ana.24194>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001). *Strategies of Molecular Signaling*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11086/>

- Raff, M. C., Miller, R. H., & Noble, M. (1983). A glial progenitor cell that develops in vitro into an astrocyte or an oligodendrocyte depending on culture medium. *Nature*, 303(5916), 390–396. <https://doi.org/10.1038/303390a0>
- Raff, M. C., Mirsky, R., Fields, K. L., Lisak, R. P., Dorfman, S. H., Silberberg, D. H., ... Kennedy, M. C. (1978). Galactocerebroside is a specific cell-surface antigenic marker for oligodendrocytes in culture. *Nature*, 274(5673), 813–816. <https://doi.org/10.1038/274813a0>
- Ragheb, F., Molina-Holgado, E., Cui, Q.-L., Khorchid, A., Liu, H.-N., Larocca, J. N., & Almazan, G. (2001). Pharmacological and functional characterization of muscarinic receptor subtypes in developing oligodendrocytes. *Journal of Neurochemistry*, 77(5), 1396–1406. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00356.x>
- Rasband, M. N. (2016). Glial contributions to neural function and disease. *Molecular and Cellular Proteomics*, 15(2), 355–361. <https://doi.org/10.1074/mcp.R115.053744>
- Rasband, M. N., & Macklin, W. B. (2012). Myelin Structure and Biochemistry. In *Basic Neurochemistry* (pp. 180–199). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374947-5.00010-9>
- Reyes-Haro, D., Cisneros-Mejorado, A., & Arellano, R. O. (2021, April 6). Therapeutic Potential of GABAergic Signaling in Myelin Plasticity and Repair. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.662191>
- Reyes, P., & Brown, K. N. (2019). *Physiology, Cellular Messengers*. StatPearls. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844181>
- Reyners, H., Gianfelici de Reyners, E., & Maisin, J. R. (1982). The beta astrocyte: a newly recognized radiosensitive glial cell type in the cerebral cortex. *Journal of Neurocytology*, 11(6), 967–983. <https://doi.org/10.1007/BF01148311>
- Reyners, H., Gianfelici de Reyners, E., Regniers, L., & Maisin, J. R. (1986). A glial progenitor cell in the cerebral cortex of the adult rat. *Journal of Neurocytology*, 15(1), 53–61. <https://doi.org/10.1007/BF02057904>
- Rogers, S. W., Gregori, N. Z., Carlson, N., Gahring, L. C., & Noble, M. (2001). Neuronal nicotinic acetylcholine receptor expression by O2A/Oligodendrocyte progenitor cells. *GLIA*, 33(4), 306–313. <https://doi.org/10.1002/1098->

1136(20010315)33:4<306::AID-GLIA1029>3.0.CO;2-W

- Rothhammer, V., & Quintana, F. J. (2015, November 1). Control of autoimmune CNS inflammation by astrocytes. *Seminars in Immunopathology*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0515-3>
- Salter, M. G., & Fern, R. (2005a). NMDA receptors are expressed in developing oligodendrocyte processes and mediate injury. *Nature*, *438*(7071), 1167–1171. <https://doi.org/10.1038/nature04301>
- Salter, M. G., & Fern, R. (2005b). NMDA receptors are expressed in developing oligodendrocyte processes and mediate injury. *Nature*, *438*(7071), 1167–1171. <https://doi.org/10.1038/nature04301>
- Sanchez-Gomez, M. V., & Matute, C. (1996). Activation of AMPA and kainate glutamate receptors impairs the viability of oligodendrocytes in vitro. *The International Journal of Developmental Biology, Suppl 1*, 187S-188S.
- Schaumburg, C., O'Hara, B. A., Lane, T. E., & Atwood, W. J. (2008). Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cells express the serotonin receptor and are susceptible to JC virus infection. *Journal of Virology*, *82*(17), 8896–8899. <https://doi.org/10.1128/JVI.00406-08>
- Sherbet, G. V. (2011). Growth Factor Families. *Growth Factors and Their Receptors in Cell Differentiation, Cancer and Cancer Therapy*, 3–5. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387819-9.00002-5>
- Sim, F. J., McClain, C. R., Schanz, S. J., Protack, T. L., Windrem, M. S., & Goldman, S. A. (2011). CD140a identifies a population of highly myelinogenic, migration-competent and efficiently engrafting human oligodendrocyte progenitor cells. *Nature Biotechnology*, *29*(10), 934–942. <https://doi.org/10.1038/nbt.1972>
- Simons, M., & Nave, K. A. (2016). Oligodendrocytes: Myelination and axonal support. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020479>
- Smart, I., & Leblond, C. P. (1961). Evidence for division and transformations of neuroglia cells in the mouse brain, as derived from radioautography after injection of thymidine-H3. *Journal of Comparative Neurology*, *116*(3), 349–367. <https://doi.org/10.1002/cne.901160307>

- Snaidero, N., & Simons, M. (2014). Myelination at a glance. *Journal of Cell Science*, 127(14), 2999–3004. <https://doi.org/10.1242/jcs.151043>
- Soliven, B. (2001). Calcium signalling in cells of oligodendroglial lineage. *Microscopy Research and Technique*, 52(6), 672–679. <https://doi.org/10.1002/jemt.1051>
- Sowa, J. E., & Tokarski, K. (2021, December 1). Cellular, synaptic, and network effects of chemokines in the central nervous system and their implications to behavior. *Pharmacological Reports*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00323-2>
- Spiering, M. J. (2018). The discovery of GABA in the brain. <https://doi.org/10.1074/jbc.CL118.006591>
- Starkey, G. D., Petratos, S., Shipham, K. A., Butzkueven, H., Bucci, T., Lowry, K., ... Kilpatrick, T. J. (2001). Neurotrophin receptor expression and responsiveness by postnatal cerebral oligodendroglia. *NeuroReport*, 12(18), 4081–4086. <https://doi.org/10.1097/00001756-200112210-00044>
- Stegmüller, J., Werner, H., Nave, K.-A. K.-A., Trotter, J., Stegmüller, J., Werner, H., ... Trotter, J. (2003). The proteoglycan NG2 is complexed with α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors by the PDZ glutamate receptor interaction protein (GRIP) in glial progenitor cells: Implications for glial-neuronal signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 278(6), 3590–3598. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210010200>
- Stevens, B., Porta, S., Haak, L. L., Gallo, V., & Fields, R. D. (2002). Adenosine: a neuron-glial transmitter promoting myelination in the CNS in response to action potentials. *Neuron*, 36(5), 855–868. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01067-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01067-x)
- Stiene-Martin, A., Knapp, P. E., Martin, K., Gurwell, J. A., Ryan, S., Thornton, S. R., ... Hauser, K. F. (2001). Opioid system diversity in developing neurons, astroglia, and oligodendroglia in the subventricular zone and striatum: impact on gliogenesis in vivo. *Glia*, 36(1), 78–88.
- Strelau, J., & Unsicker, R. (1999). GDNF family members and their receptors: Expression and functions in two oligodendroglial cell lines representing distinct stages of oligodendroglial development. *GLIA*, 26(4), 291–301. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1136\(199906\)26:4<291::AID-GLIA3>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1136(199906)26:4<291::AID-GLIA3>3.0.CO;2-P)
- Syrovatkina, V., Alegre, K. O., Dey, R., & Huang, X. Y. (2016). Regulation, Signaling,

- and Physiological Functions of G-Proteins. *Journal of Molecular Biology*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.08.002>
- ten Dijke, P., & Piek, E. (2004). Receptor Serine/Threonine Kinases. In *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (pp. 174–180). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b0-12-475570-4/01124-0>
- Thiriet, M. (2012a). G-Protein-Coupled Receptors. In *Signaling at the Cell Surface in the Circulatory and Ventilatory Systems* (pp. 425–591). New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1991-4_7
- Thiriet, M. (2012b). Receptors. In *Signaling at the Cell Surface in the Circulatory and Ventilatory Systems* (pp. 361–424). New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1991-4_6
- Thiriet, M. (2012c). Signaling at the Cell Surface in the Circulatory and Ventilatory Systems. Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1991-4_1
- Tian, Y., Yin, H., Deng, X., Tang, B., Ren, X., & Jiang, T. (2018). CXCL12 induces migration of oligodendrocyte precursor cells through the CXCR4-activated MEK/ERK and PI3K/AKT pathways. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS*, 18(5), 4374–4380. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9444>
- Tirota, E., Kirby, L. A., Hatch, M. N., & Lane, T. E. (2012). IFN-gamma-induced apoptosis of human embryonic stem cell derived oligodendrocyte progenitor cells is restricted by CXCR2 signaling. *Stem Cell Research*, 9(3), 208–217. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2012.06.005>
- Tirota, E., Ransohoff, R. M., & Lane, T. E. (2011). CXCR2 signaling protects oligodendrocyte progenitor cells from IFN-gamma/CXCL10-mediated apoptosis. *Glia*, 59(10), 1518–1528. <https://doi.org/10.1002/glia.21195>
- Tombola, F., Pathak, M. M., & Isacoff, E. Y. (2006). How Does Voltage Open an Ion Channel? *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 22(1), 23–52. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.21.020404.145837>
- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., ... Dingledine, R. (2010). Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacological Reviews*, 62(3), 405. <https://doi.org/10.1124/PR.109.002451>

- Trimmer, J. S., & Rhodes, K. J. (2004). Localization of Voltage-Gated Ion Channels IN Mammalian Brain. *Annual Review of Physiology*, 66(1), 477–519.
<https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.032102.113328>
- Tripathi, R. B., Clarke, L. E., Burzomato, V., Kessar, N., Anderson, P. N., Attwell, D., & Richardson, W. D. (2011). Dorsally and ventrally derived oligodendrocytes have similar electrical properties but myelinate preferred tracts. *Journal of Neuroscience*, 31(18), 6809–6819. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6474-10.2011>
- Tryoen-Toth, P., Gaveriaux-Ruff, C., & Labourdette, G. (2000). Down-regulation of mu-opioid receptor expression in rat oligodendrocytes during their development in vitro. *Journal of Neuroscience Research*, 60(1), 10–20.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(20000401\)60:1<10::AID-JNR2>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(20000401)60:1<10::AID-JNR2>3.0.CO;2-O)
- Tryoen-Toth, P., Gaveriaux-Ruff, C., Maderspach, K., & Labourdette, G. (1998). Regulation of kappa-opioid receptor mRNA level by cyclic AMP and growth factors in cultured rat glial cells. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 55(1), 141–150. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(97\)00373-2](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(97)00373-2)
- Tsai, H.-H., Frost, E., To, V., Robinson, S., Ffrench-Constant, C., Geertman, R., ... Miller, R. H. (2002). The chemokine receptor CXCR2 controls positioning of oligodendrocyte precursors in developing spinal cord by arresting their migration. *Cell*, 110(3), 373–383. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00838-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00838-3)
- van Tilborg, E., de Theije, C. G. M., van Hal, M., Wagenaar, N., de Vries, L. S., Benders, M. J., ... Nijboer, C. H. (2018a, February 1). Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain: Implications for perinatal white matter injury. *GLIA*. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/glia.23256>
- van Tilborg, E., de Theije, C. G. M., van Hal, M., Wagenaar, N., de Vries, L. S., Benders, M. J., ... Nijboer, C. H. (2018b, February 1). Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain: Implications for perinatal white matter injury. *GLIA*. Glia. <https://doi.org/10.1002/glia.23256>
- Vélez-Fort, M., Maldonado, P. P., Butt, A. M., Audinat, E., & Angulo, M. C. (2010). Postnatal Switch from Synaptic to Extrasynaptic Transmission between Interneurons and NG2 Cells. *Journal of Neuroscience*, 30(20), 6921–6929.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0238-10.2010>

- Ventimiglia, R., Greene, M. I., & Geller, H. M. (1987). Localization of beta-adrenergic receptors on differentiated cells of the central nervous system in culture. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *84*(14), 5073–5077. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.14.5073>
- Verkhratsky, A., & Kettenmann, H. (1996). Calcium signalling in glial cells. *Trends in Neurosciences*. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(96\)10048-5](https://doi.org/10.1016/0166-2236(96)10048-5)
- von Blankenfeld, G., Trotter, J., & Kettenmann, H. (1991). Expression and Developmental Regulation of a GABAA Receptor in Cultured Murine Cells of the Oligodendrocyte Lineage. *European Journal of Neuroscience*, *3*(4), 310–316. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1991.tb00817.x>
- Vondran, M. W., Clinton-Luke, P., Honeywell, J. Z., & Dreyfus, C. F. (2010). BDNF +/- mice exhibit deficits in oligodendrocyte lineage cells of the basal forebrain. *GLIA*, *58*(7), 848–856. <https://doi.org/10.1002/glia.20969>
- Wang, L.-Y., Cai, W.-Q., Chen, P.-H., Deng, Q.-Y., & Zhao, C.-M. (2009). Downregulation of P2X7 receptor expression in rat oligodendrocyte precursor cells after hypoxia ischemia. *Glia*, *57*(3), 307–319. <https://doi.org/10.1002/glia.20758>
- Wang, W., Gao, X. F., Xiao, L., Xiang, Z. H., & He, C. (2011). KV7/KCNQ channels are functionally expressed in oligodendrocyte progenitor cells. *PLoS ONE*, *6*(7), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021792>
- Watson, A. E. S., Goodkey, K., Footz, T., & Voronova, A. (2020, January 10). Regulation of CNS precursor function by neuronal chemokines. *Neuroscience Letters*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134533>
- Welsh, T. G., & Kucenas, S. (2018, April 1). Purinergic signaling in oligodendrocyte development and function. *Journal of Neurochemistry*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1111/jnc.14315>
- Whiting, P. J. (2003, May 15). GABA-A receptor subtypes in the brain: A paradigm for CNS drug discovery? *Drug Discovery Today*. Elsevier Current Trends. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02703-X](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02703-X)
- Williamson, A. V., Mellor, J. R., Grant, A. L., & Randall, A. D. (1998). Properties of GABAA receptors in cultured rat oligodendrocyte progenitor cells.

- Neuropharmacology*, 37(7), 859–873. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00016-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00016-1)
- Williamson, A. V., Mellor, J. R., Grant, A. L., & Randall, A. D. (1998). Properties of GABA(A) receptors in cultured rat oligodendrocyte progenitor cells. *Neuropharmacology*, 37(7), 859–873. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00016-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00016-1)
- Wong, A. W., Xiao, J., Kemper, D., Kilpatrick, T. J., & Murray, S. S. (2013a). Oligodendroglial expression of TrkB independently regulates myelination and progenitor cell proliferation. *Journal of Neuroscience*, 33(11), 4947–4957. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3990-12.2013>
- Wong, A. W., Xiao, J., Kemper, D., Kilpatrick, T. J., & Murray, S. S. (2013b). Oligodendroglial expression of TrkB independently regulates myelination and progenitor cell proliferation. *Journal of Neuroscience*, 33(11), 4947–4957. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3990-12.2013>
- Wyllie, D. J., Mathie, A., Symonds, C. J., & Cull-Candy, S. G. (1991). Activation of glutamate receptors and glutamate uptake in identified macroglial cells in rat cerebellar cultures. *The Journal of Physiology*, 432, 235–258. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018383>
- Xiao, L., Hu, C., Yang, W., Guo, D., Li, C., Shen, W., ... He, C. (2013). NMDA receptor couples Rac1-GEF Tiam1 to direct oligodendrocyte precursor cell migration. *GLIA*, 61(12), 2078–2099. <https://doi.org/10.1002/glia.22578>
- Xu, C., Lv, L., Zheng, G., Li, B., Gao, L., & Sun, Y. (2012). Neuregulin1 β 1 protects oligodendrocyte progenitor cells from oxygen glucose deprivation injury induced apoptosis via ErbB4-dependent activation of PI3-kinase/Akt. *Brain Research*, 1467, 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.05.044>
- Xu, Y., & Fisher, G. J. (2012, August 1). Receptor type protein tyrosine phosphatases (RPTPs) - Roles in signal transduction and human disease. *Journal of Cell Communication and Signaling*. <https://doi.org/10.1007/s12079-012-0171-5>
- Yan, H., & Rivkees, S. A. (2002). Hepatocyte growth factor stimulates the proliferation and migration of oligodendrocyte precursor cells. *Journal of Neuroscience Research*, 69(5), 597–606. <https://doi.org/10.1002/jnr.10323>

- Yoshioka, A., Hardy, M., Younkin, D. P., Grinspan, J. B., Stern, J. L., & Pleasure, D. (1995). Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) receptors mediate excitotoxicity in the oligodendroglial lineage. *Journal of Neurochemistry*, *64*(6), 2442–2448. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.64062442.x>
- Young, K. M., Psachoulia, K., Tripathi, R. B., Dunn, S. J., Cossell, L., Attwell, D., ... Richardson, W. D. (2013). Oligodendrocyte dynamics in the healthy adult CNS: Evidence for myelin remodeling. *Neuron*, *77*(5), 873–885. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.006>
- Yu, Y., Ugawa, S., Ueda, T., Ishida, Y., Inoue, K., Kyaw Nyunt, A., ... Shimada, S. (2008). Cellular localization of P2X7 receptor mRNA in the rat brain. *Brain Research*, *1194*, 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.11.064>
- Yuan, F., Chang, S., Luo, L., Li, Y., Wang, L., Song, Y., ... Wang, Y. (2018). cxcl12 gene engineered endothelial progenitor cells further improve the functions of oligodendrocyte precursor cells. *Experimental Cell Research*, *367*(2), 222–231. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.03.040>
- Zalc, B. (2016, June 15). The acquisition of myelin: An evolutionary perspective. *Brain Research*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.09.005>
- Zamfir, M., Sharif, B., Locke, S., Ehrlich, A. T., Ochandarena, N. E., Scherrer, G., ... Séguéla, P. (2022). Distinct and sex-specific expression of mu opioid receptors in anterior cingulate and somatosensory S1 cortical areas. *Pain*. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002751>
- Zarrinmayeh, H., & Territo, P. R. (2020). Purinergic Receptors of the Central Nervous System: Biology, PET Ligands, and Their Applications. *Molecular Imaging*. Hindawi Ltd. and SAGE Publications, Inc. <https://doi.org/10.1177/1536012120927609>
- Zhang, L, Ma, W., Barker, J. L., & Rubinow, D. R. (1999). Sex differences in expression of serotonin receptors (subtypes 1A and 2A) in rat brain: a possible role of testosterone. *Neuroscience*, *94*(1), 251–259. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00234-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00234-1)
- Zhang, Lijuan, Cao, Y., Zhang, X., Gu, X., Mao, Y., & Peng, B. (2022, January 1). The origin and repopulation of microglia. *Developmental Neurobiology*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/dneu.22862>

Zonouzi, M., Scafidi, J., Li, P., McEllin, B., Edwards, J., Dupree, J. L., ... Gallo, V. (2015). GABAergic regulation of cerebellar NG2 cell development is altered in perinatal white matter injury. *Nature Neuroscience*, 18(5), 674–682. <https://doi.org/10.1038/nn.3990>

Lista de figuras

- Figura 1 Origen de las células gliales en el sistema nervioso central (página 2)
- Figura 2 El linaje oligodendroglial (página 3)
- Figura 3 Distribución de OPCs en el SNC (página 4)
- Figura 4 Regiones del encéfalo de embriones de roedor en las que se originan las OPCs (página 6)
- Figura 5 Las células del linaje oligodendroglial y sus marcadores (página 9)
- Figura 6 Morfología de las células del linaje oligodendroglial (página 10)
- Figura 7 Oligodendrocitos y mielina (página 14)
- Figura 8 Estructura de los Receptores Acoplados a Proteínas G (GPCRs) (página 22)
- Figura 9 Ejemplo de un canal iónico dependiente de ligando (LGIC) (página 24)
- Figura 10 Receptores ligados a enzimas (página 28)
- Figura 11 Diagrama de flujo para encontrar artículos de interés (página 31)
- Figura 12 Porcentaje de artículos encontrados por grupo de receptores (página 32)
- Figura 13 Red de términos frecuentes (página 33)
- Figura 14 Número de artículos encontrados para receptores a distintos neurotransmisores (página 34)
- Figura 15 Subunidades reportadas de receptores a glutamato en el linaje oligodendroglial (página 40)

Lista de tablas

- Tabla 1 Artículos localizados en cada base de datos (página 30)
- Tabla 2 Receptores a factores de crecimiento en el linaje oligodendroglial (página 46)
- Tabla 3 Receptores a quimiocinas en el linaje oligodendroglial (página 50)